

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1980 - N° 71

**DIAGNOSTIC
DE L'INTOXICATION DIGITALIQUE
CHEZ LE SUJET AGE.**

**Intérêt de la mesure des taux sériques
de digitalique.**

(Travail de l'Unité de Soins intensifs
de l'Hôpital Saint-Joseph - Docteur M. GALLET).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Février 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques MANCHON

né le 20 Juillet 1949

à ALLEX (Drôme)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554203_0002

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1980 - N° 71

**DIAGNOSTIC
DE L'INTOXICATION DIGITALIQUE
CHEZ LE SUJET AGE.**

**Intérêt de la mesure des taux sériques
de digitalique.**

(Travail de l'Unité de Soins intensifs
de l'Hôpital Saint-Joseph - Docteur M. GALLET).



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Février 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques MANCHON

né le 20 Juillet 1949

à ALLEX (Drôme)

Année 1980 - 1981

DIAGNOSTIC
DE L'INTOXICATION DIGITALE
CHEZ LE SUIJET AGE

Intérêt de la mesure des taux sériques
de digitigénine.

(Travail de l'Unité de Soins Intensifs
de l'Hôpital Saint-Joseph - Docteur M. GALLE)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 22 Février 1981
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques MANCHON

né le 20 Juillet 1959

à ALLEX (Orléans)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD — LYON I



Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président: M. E. OUDIN

Troisième Vice-Président: Mlle. A. ECHALON

Secrétaire Général : M. J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine	Grange-Blanche	: Directeur : Professeur ZECH
	Alexis Carrel	: Directeur : Professeur MORNEX
	Lyon-Sud	: Directeur : Professeur NORMAND
	Lyon-Nord	: Directeur : Docteur Y. MINAIRE (M.C.A.)
		Directeur honoraire : Professeur BERTOYE A.
Biologie Humaine		: Directeur : Docteur REVILLART J.P. (M.C.A.)
Techniques de Réadaptation		: Directeur : Professeur MORGON A.
Sciences Pharmaceutiques		: Directeur : Professeur BIZOLLON C. A.
Sciences Odontologiques		: Directeur : Professeur PARRET
Institut Régional d'Education		: Président du Conseil de l'U.E.R. : M. le Docteur COMTET JJ
Physique et sportive		Directeur : M. MILLON A. (M.C.A.)
Mathématiques		: Directeur : Professeur Ph. PICARD
Physique		: Directeur : J. DELMAU
Chimie et Biochimie		: Directeur : Mme. VARAGNAT (Maître Assistant)
Sciences de la Nature		: Directeur : Professeur LEMOIGNE
Sciences Physiologiques		: Directeur : Melle. le Professeur WORBE J.F.
Institut Universitaire de Technologie 1		: Directeur : M. VILLE A. (Maître de Conférences)
Institut Universitaire de Technologie 2		: Directeur : M. GALLET J.
		Directeur E.N.S.A.M.
Observatoire		: Directeur : M. MONNET Guy (Astronome adjoint)
Physique Nucléaire		: Directeur : Professeur GUSAKOW
Mécanique		: Directeur : Melle. le Professeur COMTE-BELLOT



Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur J.P. DELAHAYE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Agrégé R. LEVRAT
Monsieur le Professeur Agrégé J.C. EVREUX
Monsieur le Professeur Agrégé J. BEAUNE
Monsieur le Docteur M. GALLET

A MES PARENTS,

en témoignage de ma reconnaissance et
de mon affection;

A MONIQUE;

A ISABELLE,

pour son aide dans la réalisation de
ce travail;

A MARIE-FRANCOISE;

A MES BEAUX-PARENTS;

A TOUS MES AMIS

JE DEDIE CE TRAVAIL

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. P. DELAHAYE

Nous avons souvent admiré la qualité de son enseignement au cours de nos études de spécialité.

Il a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la Présidence de ce Jury.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur R. LEVRAT, Maître de Conférences Agrégé,

Nous tenons à le remercier d'avoir bien voulu siéger dans notre Jury;

Qu'il soit assuré de notre gratitude.

Monsieur le Docteur J. C. EVREUX, Maître de Conférences Agrégé,

Nous avons été sensibles à l'amabilité de son accueil. Il a bien voulu s'intéresser à ce travail.

Nous lui en sommes très reconnaissants.

Monsieur le Docteur J. BEAUNE, Maître de Conférences Agrégé,

Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges et nous le remercions.

Monsieur le Docteur M. GALLET

Ses qualités humaines, autant que professionnelles nous ont séduit. Sa simplicité, son dynamisme et sa puissance de travail sont connus de tous ceux qui le cotoient.

Il a été à l'origine de notre orientation en réanimation médicale, nous lui en sommes très reconnaissant. Il a su nous enseigner un mode de raisonnement au lit du malade qui demeure pour nous un guide.

Nous sommes fiers de la confiance qu'il nous témoigne et espérons ne pas le décevoir.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur A. VACHON

Monsieur le Professeur G. GUILLEMIN

Monsieur le Professeur J. BRUN

Monsieur le Professeur G. CHASSAGNON

Monsieur le Professeur G. NOEL

Monsieur le Docteur A. TOURNIAIRE

AUX MEDECINS DU SERVICE DE CARDIOLOGIE DE L'HOPITAL SAINT JOSEPH :

Monsieur le Docteur F. DEYRIEUX

Monsieur le Docteur J. BLUM

Monsieur le Docteur M. TARTULIER

Monsieur le Docteur R. GUYOT

Monsieur le Docteur A. BOISSON

Monsieur le Docteur R. LAVOREL

Monsieur le Docteur J. BOUTARIN

Monsieur le Docteur B. RITZ

Avec toute notre reconnaissance .

AUX MEDECINS DU SERVICE DE REANIMATION

Monsieur le Docteur M. LESTAEVEL

Monsieur le Docteur M. LOPEZ

Monsieur le Docteur J. J. LEFRANCOIS

Aux Docteurs S. GIOANNI, P. Y. CHOMEL, A. CANNAMELA,
J. P. GALLEG0

A tous mes camarades internes de l'Hôpital Saint
- Joseph et particulièrement ceux qui m'ont aidé
dans la réalisation de ce travail, P. CURVALE,
D. GAYET, Y. MAUVAIS.

A Madame DIMIER

A Aïcha

Ce travail lui doit beaucoup

A tout le personnel du Service de Réanimation de
L'Hôpital Saint Joseph.

Nous adressons nos sincères remerciements.

INTRODUCTION

=====

Dans un article récent, particulièrement bien documenté, LEVY (86), rappelle que la digitale est introduite dans la pharmacopée officielle par FUCHS de l'Université de Thubingen, lors de la publication à Bâle en 1543, de son " Nouvel herbier ". La digitale y est décrite sous le vocable " d'herbe en dés à coudre ".

Pendant les deux siècles qui vont suivre son utilisation repose avant tout sur la constatation empirique des effets irritatifs de son application locale. Elle participe alors sous forme de décoctions, d'emplâtres, au traitement des lésions cutanées les plus diverses. Elle est en outre utilisée comme éméto-catarique. L'étude de cette dernière propriété suscite la première expérimentation clinique jamais réalisée concernant la digitale. Elle est le fait de SALERNE médecin orléanais qui reproduit chez un dindon soumis à l'ingestion de fortes quantités de digitale, les manifestations digestives et nerveuses de l'intoxication accidentelle dont avaient été victimes quelques uns de ses congénères. SALERNE décrit ainsi expérimentalement, les signes digestifs et la plupart des signes neurologiques de l'intoxication aigue.

La publication en 1785, par WILLIAM WITHERING du résultat de dix années d'observation clinique attentive réalisée à l'Hôpital de Birmingham apparait de nos jours comme un événement de toute première importance marquant le début de l'ère

thérapeutique des cardiopathies décompensées. Reprenant en effet et complétant les résultats présentés dès 1779 à la Société de Médecine d'Edimbourg, à propos d'une étude basée sur 163 expérimentations personnelles, WITHERING dans son " Account of the foglowe and some of its medicinal uses: with practical remarks in dropsy ", décrit minutieusement l'effet diurétique souvent spectaculaire des extraits de digitale, qu'il utilise sous forme de décoctions, d'infusions puis de poudre. Il montre qu'ils n'agissent pas toujours par le biais de l'effet diurétique, que leur "pouvoir" sur les mouvements du coeur atteint un degré encore jamais obtenu. Il tente dès lors d'en codifier l'utilisation et décrit magistralement les symptômes témoignant de leur administration excessive.

Dès lors il est permis de penser que l'activité remarquable d'une telle substance, va d'elle même en imposer et en répandre l'utilisation. Mais bien que son efficacité soit un fait patent, et malgré tous les efforts fournis par ses défenseurs, en particulier ceux de BIDAULT de VILLIERS, qui voit en WITHERING le " MALHERBE de la digitale ", il faudra encore un siècle pour qu'elle prenne rang parmi les moyens thérapeutiques indiscutés des cardiopathies décompensées.

Durant cette longue éclipse, les études la concernant se sont cependant multipliées. Fait curieux, elles négligent de prendre en considération son activité au cours des états d'" hydropisie ". PARKINSON lui attribue une activité

anti convulsive, PREDAGNIEL, puis DELPECH mettent en lumière son activité sur le muscle utérin et l'utilisent, associée à de l'ergot de seigle comme stimulant des contractions. De même TARDIEUX en use dans un but abortif. Elle est jugée douée d'activités anti pyrétiques par TRAUBE et COBLENTZ qui la préconisent dans cette indication. Enfin, son activité " hyposténisante manifeste sur les organes génitaux " justifie pour GERMAIN S sa prescription, associée à de l'iodure de potasse " aux malades pour lesquels l'heure de la frigidité a sonné avant celle de la résignation!"

Constatation encore plus étonnante, des cliniciens aussi remarquables que CORVISART et LAENNEC n'en font pas mention ou contestent son activité au cours de l'hydropisie cardiaque, ce qui conduira plus tard BOUILLAUD à suspecter de la part de LAENNEC une erreur pure et simple sur la nature de la substance qu'il utilisait.

Il faut attendre la seconde moitié du XIX è siècle pour qu'à la suite de travaux cliniques nombreux et en particulier ceux de BOUILLAUD, HIRTZ, HUTCHINSON, COBLENTZ et des recherches expérimentales menées par VULPIAN, STANIUS, LEGROUX, HOMOLLE... l'usage de la digitale devienne une réalité quotidienne.

Rangée par CLAUDE BERNARD parmi les " poisons du coeur ", elle n'est pas pour GUBLER qui en résume l'action sur le coeur : " un hyposthénisant de la circulation centrale, elle en est plus le régulateur et le tonique. Elle est moins l'opium du coeur (BOUILLAUD) qu'elle n'en est le quinquina (BEAU)".

Parallèlement à sa large diffusion, les connaissances physiologiques la concernant vont se compléter à partir des travaux sphymomanométriques de CHAUVEAU et MAREY et de LEGROUX. Enfin, les signes cliniques qu'occasionne l'administration abusive sont précisés en particulier son action sur la fréquence cardiaque (STANNIUS, GUBLER, LEGROUX, LEGROX) et sur le système nerveux : vertiges (TARDIEU), asthénie prostration (BOUILLAUD), délire (DUROZIER), troubles visuels (STANNIUS).

Les progrès sont tels qu'en 1888, dans sa deuxième leçon de clinique thérapeutique, DUJARDIN-BEAUMETZ peut écrire à propos des toniques du coeur:

" En première ligne, au premier rang, nous devons mettre la digitale C'est à coup sûr le plus puissant tonique du coeur Que cette action tonique soit due à une influence directe sur la fibre musculaire, ou sur les nerfs de cet organe, ... ou bien encore à une excitation des nerfs modérateurs de cet organe et en particulier du ganglion d'arrêt du coeur le fait n'en demeure pas moins admis aujourd'hui par tous les thérapeutes. "

Il insiste déjà sur les dangers d'intoxication :

" La tolérance de ce médicament est fort courte et la médication trop prolongée amène de la diarrhée et des vomissements... La digitale s'élimine lentement de l'économie et elle prolonge longtemps son action physiologique de sorte que chez l'homme, par exemple, 8 jours après avoir cessé la médication, on peut encore constater une diminution dans les battements du coeur... qui amène une véritable asystolie thérapeutique. Le traitement mal fait, loin de soulager le

malade, aggrave son état ... Tâchez d'obtenir la tolérance en donnant des doses modérées, ne laissez jamais le malade libre de continuer lui - même sa médication, surveillez attentivement les effets obtenus. "

L'utilisation de la digitaline amorphe isolée vers 1850 par HOMOLLE et QUEVENNE ou de la digitaline cristallisée obtenue vers 1870 par NATIVELLE ne se substitue pas d'emblée aux multiples présentations galéniques de la pharmacopée française qui utilise aussi bien la digitale en poudre, qu'en sirop, teinture, lavement, cataplasme. L'inscription au CODEX de la seule digitaline de NATIVELLE, va en simplifiant les préparations rendre la codification du traitement plus aisée. Celle proposée par HUCHART fera longuement autorité. WENCKEBACH en 1910, l'impose définitivement dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive.

Ainsi dès le début du 20ème siècle, les indications et les risques de la thérapeutique digitalique sont bien connus. Les progrès réalisés dans le domaine de la pharmacologie à partir de 1945 vont éclairer le mécanisme d'action des digitaliques et particulièrement son effet au niveau de l'A.T.P. ase membranaire décrite par SKOU. L'apparition après 1960, de techniques permettant la mesure des taux de digitalique dans les différents tissus et dans le sérum amène un enrichissement des connaissances dans le domaine de la pharmacocinétique.

Leur introduction en 1969 dans la pratique clinique permet d'estimer (surtout aux Etats Unis) la fréquence des intoxications au cours des traitements prolongés. Son importance (10 à 20 %) justifie les mesures mises en oeuvre visant par une utilisation plus rationnelle des digitaliques et le recours à des mesures du taux sanguin à une réduction de cette pathologie iatrogène.

Dix ans après la mise au point des techniques de dosage de digitaliques dans le sang et deux ans après leur introduction en pratique quotidienne à Lyon, il nous a paru intéressant :

- d'évaluer la fréquence globale de l'intoxication chez les patients digitalisés admis dans notre service;
- d'en étudier les caractéristiques étiologiques, cliniques, électrocardiographiques, biologiques et évolutives actuelles;
- d'apprécier l'intérêt diagnostique et éventuellement préventif ou pronostique de la détermination des taux sériques.

Le présent travail cherchera à répondre à ce triple objectif.

*

*

*

BASES PHARMACOLOGIQUES

=====

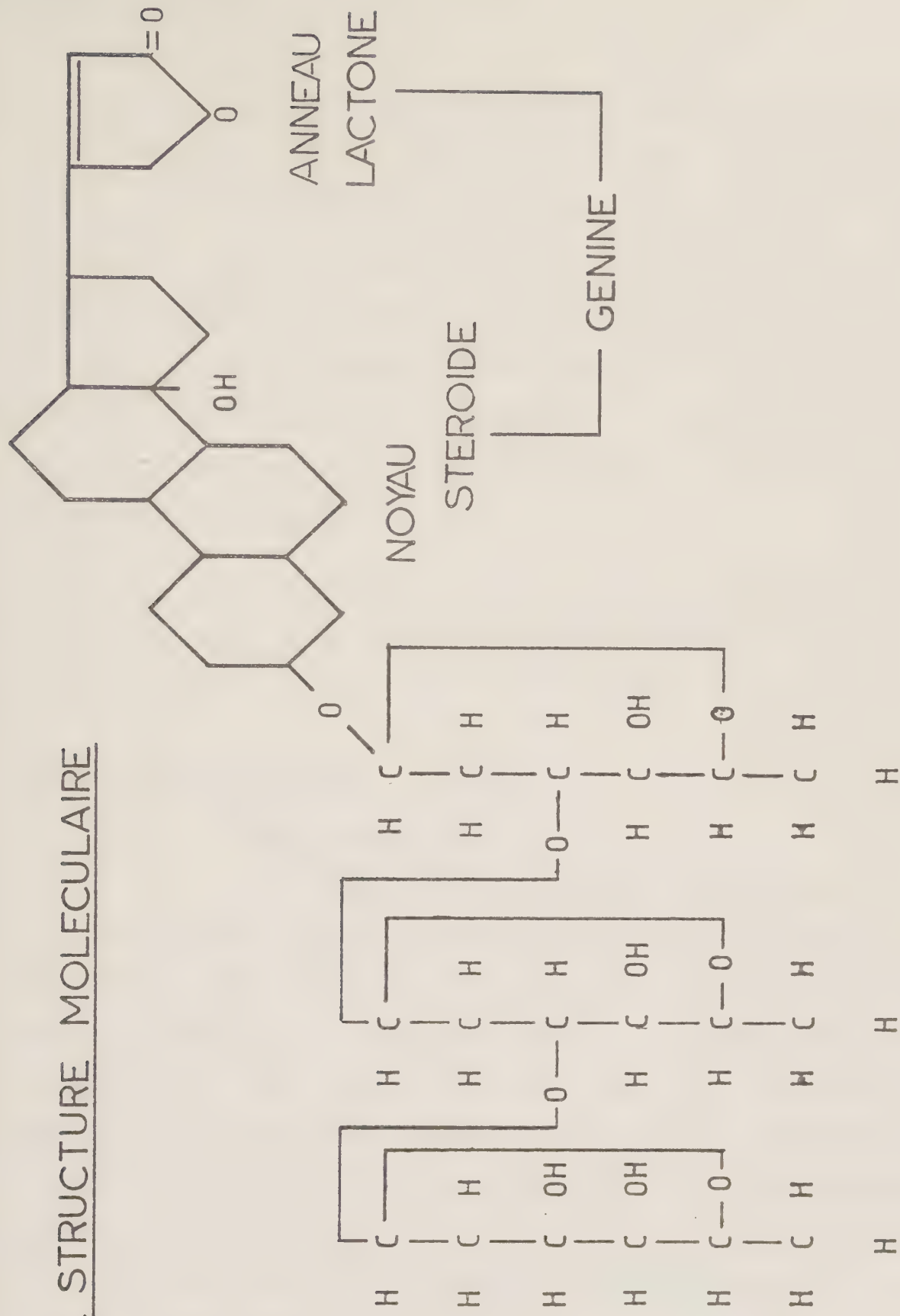
I - STRUCTURE CHIMIQUE :

Les digitaliques sont d'origine exclusivement végétale, les digitales laineuses et pourprée renferment la Digitoxine. Le lanatoside C et la Digoxine sont extraits de la seule digitale laineuse.

Les divers principes actifs que contiennent ces plantes y sont inclus sous forme d'hétérosides, eux même formés de deux parties : (Fig. 1)

- Une fraction de nature glucidique composée dans le cas de la Digoxine et de la Digitoxine de trois sucres ou digitoxoses;
- une partie non glucidique ou aglycone, encore appelée génine, de nature stéroïde, dérivée du cycle perhydro-pentano-phénantrène. Il porte en position 17 un cycle lactonique insaturé indispensable à l'action pharmacologique. Les hétérosides diffèrent entre eux par le nombre de groupements hydroxyles fixés sur la génine. C'est là un élément important car il

Fig.1- STRUCTURE MOLECULAIRE



conditionne la liposolubilité de la molécule.

Plus le nombre de groupements hydroxyles est élevé, moins la molécule est liposoluble (129)

Ainsi la Digitoxine porteuse d'un groupement hydroxyle libre est très liposoluble alors que la Digoxine porteuse de deux groupements hydroxyles libres l'est moins. Il est à noter que ces deux molécules ne diffèrent entre elles que par la présence sur la molécule de Digoxine d'un groupement OH en position 12 (61) : (Fig. 2).

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ces substances sont en grande partie sous la dépendance de cette liposolubilité.

II - PHARMACOCINETIQUE :

A/ La résorption :

Substances non ionisables, les glucosides toni-cardiaques sont résorbés passivement dans le tube digestif en fonction de leur liposolubilité. Ainsi la résorption est totale pour la Digitoxine et son dérivé acétylé, l'Acétyl Digitoxine. Gold et Coll. (57) montrent ainsi dès 1944, que l'administration orale ou intraveineuse d'une même dose de Digitoxine, entraîne un ralentissement comparable de la fréquence cardiaque de coeurs en fibrillation auriculaire. WEISSLER (137) rapporte des résultats identiques en utilisant comme mesure de l'activité des digitaliques, l'étude des intervalles de temps systoliques.

L'adjonction d'un radical acétyl à la partie osidique de la molécule (Acétyl Digitoxine) en augmente la vitesse d'absorption et accroît ainsi la rapidité d'action du médicament.

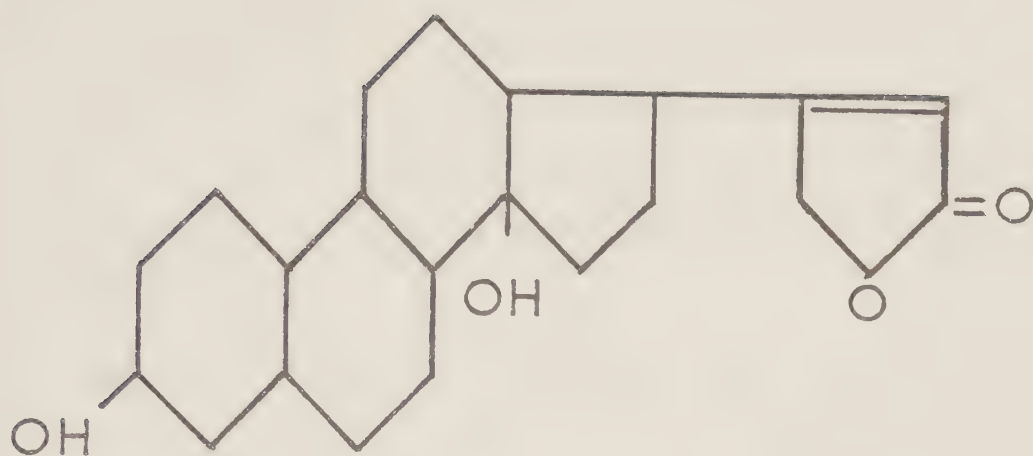


Fig. 2^a - DIGITOXIGENINE

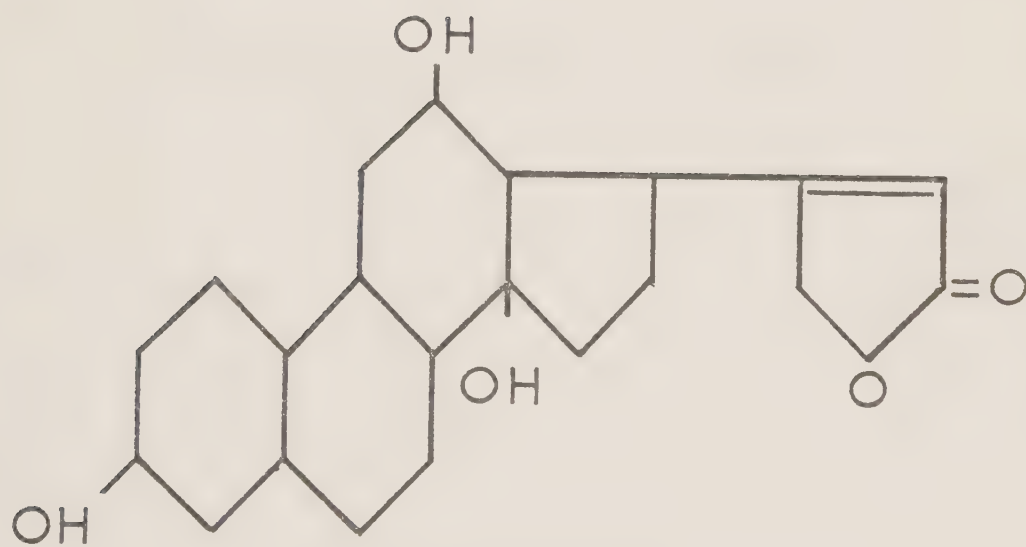


Fig. 2^b - DIGOXIGENINE

Par contre la plus faible liposolubilité de la Digoxine occasionne une absorption incomplète. Cette dernière n'atteint que 80 % de la dose administrée s'il s'agit d'une solution alcoolique et s'abaisse à 70 % dans le cas de comprimés. La résorption commence dès l'estomac et se poursuit tout au long de l'intestin. Le site maximal d'absorption est localisé par la plupart des auteurs au duodéno-jéjunum. (BEERMAN et Coll. - 4 -; DOHERTY - 39-).

Chez l'homme, la résorption d'une dose thérapeutique de Digitaline, débute 5 minutes après son ingestion. Elle est maximale 1 heure après et se termine à la 2ème heure (LUCAS PETERSON in 130). La résorption de la Digoxine est plus tardive. Elle débute à la 30ème minute après l'absorption et se termine à la 3ème heure (MARCUS in 130)

B/ Transport et diffusion tissulaire :

1° - Fixation aux protéines :

C'est un élément important de la pharmacologie puisque l'activité repose sur la seule fraction libre. Celle-ci est d'autant plus faible que la liposolubilité du produit est grande. Ainsi pour la Digitoxine, la fraction libre représente 3 à 10 %, alors qu'elle est de 70 à 85 % pour la Digoxine (TILLEMENT 130).

2° - Fixation tissulaire :

La vitesse de fixation tissulaire est en relation avec le caractère lipophile du tonocardiaque.

La Digitoxine, étroitement liée aux protéines plasmatiques, se distribue lentement dans les tissus. La phase de fixation qui peut atteindre 4 à 10 heures (39) est donc plus longue que celle de la Digoxine.

Tous les auteurs s'accordent pour admettre une distribution préférentielle à divers organes. (OKITA in 130; DOHERTY 37).

Elle est maximale pour le myocarde, le rein, le foie, le pancréas. Dans tous ces organes, le rapport entre la concentration tissulaire et la concentration sérique est élevé, de l'ordre de 30/1 pour le myocarde. Deux constatations possèdent un intérêt certain :

- chez l'homme, et plus encore chez l'animal, la relation entre le taux myocardique et le taux sérique de digitaliques, s'avère pratiquement constante et de ce fait, la mesure du taux sérique apparaît bien comme un témoin fiable de l'imprégnation myocardique. (GULLNER 62; HORTEL 70; DOHERTY 39);

- bien que la concentration des digitaliques dans le muscle squelettique soit faible, l'importance quantitative de ce dernier (40 % du poids du corps) en fait le lieu principal de stockage des digitaliques. On admet ainsi que près de la moitié de la dose totale de Digoxine se localise dans les muscles squelettiques.

C/ Métabolisme des digitaliques :

La dégradation des digitaliques s'effectue selon une série de réactions d'inactivation aboutissant à la formation de métabolites peu ou non actifs. C'est au niveau de la cellule

hépatique que s'effectuent ces transformations. Les enzymes nécessaires sont inductibles et occasionnent les réactions suivantes : (61)

- libération par hydrolyse des méthyl-pentoses attachées à la génine;
- transformation des génines par hydroxylation, épimérisation, réduction de la double liaison lactonique, glycuco et sulfo-conjugaison.

Là encore, les différences de liposolubilité interviennent pour modifier l'importance du métabolisme. Ainsi les tonicardiaques lipophiles sont fortement métabolisés, inversement, les tonicardiaques peu lipophiles sont éliminés rapidement et peu métabolisés. On admet que la Digitoxine liposoluble est transformée au niveau du foie à raison de 90 % en divers métabolites, alors que seulement 7 % d'une dose de Digoxine subit une dégradation hépatique (21).

L'élimination s'effectue selon deux voies principales , biliaire et rénale :

- L'élimination biliaire intéresse la Digitoxine et la Digoxine. La première bénéficie d'un cycle entéro hépatique capable de réabsorber secondairement de 20 à 30 % de la dose administrée. Celui de la Digoxine n'en représente que 6,8 % de la dose administrée. (DOHERTY 39). Ce cycle n'intéresse pas les métabolites de la Digoxine et de la Digitoxine éliminés par voie digestive. (130).

- 1'élimination urinaire :

Substances non ionisables, les glucosides toni-cardiaques traversent en totalité le filtre glomérulaire et sont ensuite réabsorbés au niveau du tubule en fonction de leur liposolubilité. Ainsi la Digitoxine liposoluble est réabsorbée à l'inverse de la Digoxine peu liposoluble.

- Les caractères de 1'élimination rénale de la Digoxine font qu'il existe une relation linéaire entre la clairance de la Digoxine et celle de la créatinine.

L'évaluation quantitative de chacune de ces différentes étapes métaboliques fait l'objet de la figure suivante :

	DIGOXINE	DIGITOXINE
ABSORPTION DIGESTIVE (% dose absorbée)	75 %	100 %
LIAISON PROTEINES (% dose totale)	25 %	90 %
METABOLISME HEPATIQUE	5 %	90 %
FRACTION DU STOCK éliminée quotidiennement	33 %	14 %
DEMIE-VIE	1,5 à 1,7 jours	5 à 7 jours
FRACTION ELIMINEE DANS L'URINE	85 %	70 %
FRACTION ELIMINEE DANS LES SELLES	15 %	30 %

PHARMACOCINETIQUE DES DIGITALIQUES d'après
TILLEMENT (130), DOHERTY (39), MOE (97).

Au total environ 15 % du stock corporel de Digitoxine sont éliminés quotidiennement (39, 21, 130). Cette élimination s'effectue avant tout dans les selles et les urines sous forme de métabolites dont la Digoxine représente environ 8 %. Une faible quantité s'élimine par ces mêmes voies sans subir de dégradation.

Au contraire, les 33 % du stock corporel de Digoxine quotidiennement éliminés le sont essentiellement par voie rénale. (30 des 33 %) et préférentiellement sous forme non métabolisée (30 des 33 %)

III - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Les effets pharmacologiques des digitaliques sont actuellement bien connus et les nombreux travaux qui leur sont consacrés nous autorisent à ne les rappeler que brièvement. Ils peuvent être dissociés en effets hémodynamiques et électrophysiologiques; dissociation qui rend compte des deux indications essentielles de ces médications.

A/ - Les effets hémodynamiques :

1° - Action périphérique :

L'injection directe de glycosides cardio-toniques dans une artère provoque une réaction constante de vaso constriction (ROSS in 64). Au niveau des veines, les

digitaliques occasionnent une réponse variable selon que l'on s'adresse à un patient indègne ou affecté d'une scène d'insuffisance cardiaque. Chez ces derniers, l'amélioration des conditions cardio-vasculaires entraîne une baisse du tonus sympathique et donc une veino dilatation. Le phénomène est inverse chez l'homme normal (MASON 94)

2° - Action inotrope :

La contractilité myocardique s'accroît sous l'effet des digitaliques quelque soit l'état initial du myocarde.

L'administration de digitaliques aux patients en état d'insuffisance cardiaque entraîne un déplacement vers le haut et la gauche de la courbe de fonction ventriculaire. Ce fait confirmé par de nombreux travaux (94) s'accompagne d'une augmentation franche des indices de contractilité myocardique et du débit cardiaque. La chute de la pression télédiastolique ventriculaire gauche témoigne de cette action bénéfique.

Cette même action inotrope positive est retrouvée sur le myocarde sain par MASON (94), au cours d'enregistrements de la pression ventriculaire gauche et de la vitesse de changement de pression (dp/dt) avant et après administration d'Ouabaine chez un sujet dont la fonction ventriculaire gauche est normale.

L'augmentation de la contractilité peut être également appréciée par la mesure des intervalles de temps

systoliques; les digitaliques provoquant un raccourcissement de la systole électro-mécanique (Q - B2) et du temps d'éjection mesuré sur le carotidogramme. WEISSLER (136) montre ainsi un raccourcissement précoce du Q - B2 et de TE chez 18 sujets normaux.

Cette augmentation de la contractilité ne s'accompagne pas d'augmentation du débit cardiaque du coeur sain. Il peut même par mise en jeu des mécanismes périphériques diminuer légèrement. (111, 94)

L'amélioration des indices de contractilité myocardique est proportionnelle à la dose de digitaliques utilisée jusqu'à ce qu'apparaissent des signes d'intoxication.

Le mécanisme intime de cette action inotrope positive demeure obscur. On sait que cette action ne se fait pas par l'intermédiaire d'une libération des cathécholamines ou d'un accroissement de la sensibilité myocardique à leur égard . La persistance de l'effet inotrope sous béta-bloquants, contribue à renforcer cette hypothèse. De même il n'existe pas d'action directe sur les protéines contractiles du coeur, ni sur le métabolisme intermédiaire. Il est par contre démontré que les digitaliques inhibent l'A.T.P. ase Na K dépendante, et que l'importance de cette inhibition est parallèle au renforcement de la contractilité. Les facteurs qui interviennent pour réduire ce mécanisme inhibiteur (hypothermie - hyperkaliémie - acidose) réduisent du même coup l'action inotrope positive. (65)

L'effet sur l'A.T.P. ase Na K dépendante s'accompagne à l'échelon cellulaire d'une perte de potassium et d'un gain de sodium et de calcium. L'hyperkaliémie peut donc être considérée comme un témoin de l'effet cellulaire de la Digitale. L'interaction des digitaliques et de l'A.T.P. ase inhibe la sortie active des ions sodium et calcium. Elle augmente donc la quantité de calcium disponible pour le couplage excitation - contraction.

B/ - Les effets électrophysiologiques :

D'une manière générale, les effets électrophysiologiques des digitaliques sont la résultante d'une double action directe et indirecte par l'intermédiaire du système neuro-végétatif.

1° - Effet cellulaire direct :

L'inhibition de l'A.T.P. ase membranaire précédemment mentionnée aboutit à une perte de potassium et à un gain de sodium intra-cellulaire.

Au niveau du tissu spécialisé de conduction plus sensible que le myocarde commun aux digitaliques on observe (PUECH - 103-; CHAUVIN -25-) :

- Une diminution du potentiel de repos qui devient moins électro négatif ce qui a pour conséquence une diminution de la vitesse de croissance de la phase ascendante et une diminution de l'amplitude du potentiel d'action. Il en résulte une diminution de la vitesse de conduction;

- Une diminution de la durée du potentiel d'action par réduction de la durée du plateau et accélération de la repolarisation. Les périodes réfractaires sont donc diminuées mais de manière inhomogène ce qui facilite les phénomènes de réentrée.

Sur l'automatisme, l'action de la Digitale est variable selon la dose administrée; diminution à faible dose , exagération à doses plus élevées. L'apparition de ces automatismes anormaux peut relever de deux mécanismes :

- * Apparition d'oscillations diastoliques, (dépolarisations diastoliques transitoires ou post potentiels tardifs). Les mécanismes d'origine calcique probable sont d'autant plus importants (et donc plus susceptibles d'entraîner une dépolarisation) que le cycle de base est plus court. Ils sont donc exagérés par la stimulation. (98)
- * Exagération de la pente de dépolarisation diastolique lente en particulier au niveau des fibres de PURKINJE; Ce type d'automatisme est favorisé par la lésion préalable de la cellule et l'hypokaliémie.

2° - Effet indirect :

Il se manifeste surtout au niveau des fibres à conduction lente. L'augmentation du tonus vagal rend compte de la dépression de la fonction sinusale et du ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire au niveau du noeud de TAWARA (allongement de l'intervalle AH) avec exagération de la conduction décrémenteielle.

Les effets direct et indirect sont donc synergiques au niveau du noeud sinusal et du noeud auriculo-ventriculaire où l'on observe une diminution de la période réfractaire et une diminution de la vitesse de conduction. Il faut noter que les effets indésirables induits par les doses toxiques de digitaliques sont essentiellement liés aux mécanisme d'action directe. (PUECH 103).

IV - FACTEURS INFLUENCANT LA PHARMACOCINETIQUE :

Chaque étape de la pharmacocinétique peut être perturbée par des facteurs capables par ce biais de modifier l'intensité des effets pharmacologiques de la drogue.

Si l'on suit le devenir de chacune des substances étudiées dans ce travail, (DIGOXINE et ACETYL - DIGITOXINE) on se rend compte qu'un grand nombre de facteurs sont susceptibles d'intervenir mais que leur effet varie selon le digitalique utilisé.

- d'une manière générale, l'absorption spontanée -
ment incomplète de la Digoxine sera plus facilement perturbée
que celle totale de la Digitoxine. Ainsi les différentes formes
de Digitoxine utilisées sont absorbées sans variation importante,
il n'en a pas été de même pour la Digoxine dont les diverses
préparations commerciales présentaient des particularités
différentes qui modifiaient d'un lot à l'autre la vitesse
et le taux d'absorption. (87)

Les troubles du transit gastro intestinaux
qu'ils soient spontanés ou provoqués par l'utilisation de
laxatifs interviennent comme pour toute médication administrée
par voie orale pour diminuer globalement l'absorption qui
devient en outre irrégulière.

Les phénomènes locaux de stase veineuse coronaires
de l'état de décompensation cardiaque ont une influence
sur la traversée intestinale diversément appréciée par les auteurs.
(21)

C'est toujours en agissant sur les mécanismes
régulant l'absorption intestinale des digitaliques que de
nombreux médicaments interfèrent avec la pharmacocinétique des
tonicardiaques. Ainsi le METOCLOPRAMIDE accélérant le transit
diminue l'absorption, alors que les anticholinergiques ont
des effets inverses. En interrompant le cycle entéro hépatique,
la CHOLESTYRAMINE diminue l'absorption des digitaliques ce
qui a justifié son utilisation comme traitement adjuvant de
l'intoxication digitalique. (54).

Enfin, la NEOMYCINE, le Charbon de Bois, les mélanges anti acides liquides contenant de l'hydroxyde d'aluminium, du trisilicate ou de l'hydroxyde de magnésium sont susceptibles de freiner l'absorption des glucosides tonocardiaques. (39).

L'étape suivante de distribution et de fixation tissulaire est soumise aux diverses variations électrolytiques et à la capacité de fixation aux protéines circulantes. Cette dernière est abaissée en cas d'insuffisance rénale, surtout si le malade est soumis à des hémodialyses répétées. Il a par ailleurs, été démontré que la liaison de la Digitoxine avec les albumines plasmatiques pouvaient être diminuées par un certain nombre de médicaments, dont la PHENYL-BUTAZONE, le DOBUTAMIDE et le CLOFIBRATE. Les désordres électrolytiques interviennent avant tout sur le degré de fixation myocardique des hétérosides. L'hypokaliémie la renforce, l'hyperkaliémie la diminue au contraire, de même que l'hyponatrémie et l'INSULINE.

L'inactivation essentiellement hépatique de la Digitoxine et à prédominance rénale de la Digoxine, explique que le dysfonctionnement de l'un ou l'autre de ces deux parenchymes, ne gêne l'élimination que de l'une ou l'autre de ces deux substances.

Cependant, la réduction du métabolisme de la

Digitoxine en cas d'insuffisance hépatique, est partiellement compensée d'une part par l'accroissement de l'élimination urinaire, d'autre part, par la diminution de la fraction circulante liée à l'albumine.

Les travaux de DOHERTY (39) font état d'une diminution de la clairance de la Digoxine en cas d'insuffisance rénale.

L'existence d'une relation précise entre l'évolution de la clairance de la créatinine et celle de la Digoxine, permet d'adapter ainsi la posologie de cette dernière au degré d'insuffisance rénale. (13). L'effondrement des fonctions du rein n'interfère que peu sur les métabolismes de la Digitaline. La dialyse des malades soumis à un traitement digitalique est inefficace pour éliminer le toni-cardiaque, en raison de la faible importance des concentrations sériques par rapport aux concentrations tissulaires. Pour cette raison, l'hémodialyse ne peut être utilisée dans le traitement de l'intoxication digitalique, qu'elle risque en outre d'aggraver par le biais des perturbations hydro-électrolytiques qu'elle induit. (39).

Différentes substances interviennent comme inducteur enzymatique pour accélérer la dégradation au niveau hépatique de la Digitoxine, dont le taux sérique sera ainsi rapidement décroissant. Les plus souvent rencontrées sont : Le PHENOBARBITAL dont l'administration peut diminuer de moitié la digitoxinémie (SOLOMON -122-). La PHENYLBUTAZONE, La DIPHENYLHYDANTOINE, certaines molécules appartenant au groupe des urico suriques et des anti histaminiques. De

même la RIFAMPICINE diminue le taux sanguin de Digitoxine. Par contre, le CLOFIBRATE et les IMAO augmentent la concentration de la Digitoxine par diminution de l'activité enzymatique hépatique.

Au cours des maladies thyroïdiennes, l'on observe de même des variations dans la sensibilité aux digitaliques sans que le mécanisme intime en soit clairement démontré.

Schématiquement, il existe dans l'hyperthyroïdie, une résistance à la Digitaline coïncidant avec des taux sériques bas pour les doses habituelles et dans le myxœdème une sensibilité particulière à la Digitaline avec des taux sériques élevés par rapport aux doses usuelles. (39)

Un tel rappel des facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique des digitaliques et de leur mécanisme d'action apparaît certes fastidieux. Il a cependant le mérite de montrer que nombre des éléments qui le composent se trouvent fréquemment réunis chez le sujet âgé. Chez ces derniers, sont presque constamment retrouvés à côté des anomalies de l'absorption intestinale, des troubles de la fixation protéique sérique et des altérations des fonctions hépatiques et rénales. Les altérations des fonctions rénales du sujet âgé ont particulièrement été étudiées (FORETTE 52)

Elles associent :

- une diminution du flux plasmatique rénal qui atteint vers 80 ans, 60 % de sa valeur initiale;

une réduction de la filtration glomérulaire dont témoigne l'effondrement à 40 % de sa valeur initiale de la clairance à la créatinine, corrélée comme on le sait à celle de la Digoxine;

- un amoindrissement des fonctions tubulaires dont la finalité est une tendance à la déshydratation par abaissement du pouvoir de concentration.

La résultante de ces altérations est une augmentation de la demie vie de la Digoxine chez les personnes âgées, comme le confirment les travaux de EWY (49).

La particulière sensibilité du sujet âgé aux digitaliques s'explique également par la réduction du poids corporel surtout à partir de la masse maigre, les muscles représentant le réservoir principal de la Digoxine chez l'homme.

Chez un sujet âgé donné, les facteurs influençant la pharmacocinétique sont donc variables en nombre et en intensité et souvent intriqués. Quelque soit le mécanisme de l'élément perturbateur, l'effet se traduit par des modifications du taux sérique du produit utilisé. Sa mesure permettra donc de juger de la pharmacocinétique réelle d'une dose de digitaliques chez un sujet donné d'où l'intérêt porté au cours de ces dernières années à la mise au point de techniques de dosages précises et fiables.

DOSAGES DE DIGITALIQUES

Parmi les méthodes proposées destinées à mesurer le taux sérique des digitaliques (BUTLER 20), une des plus couramment employée est actuellement la technique de dosage radio-immunologique préconisée par SMITH (120) en 1969. Le principe de dosage est identique à celui développé par BERTSON pour le titrage de l'Insuline.

Après en avoir rappelé le principe général, nous envisagerons plus particulièrement l'exposition des techniques de dosage de la Digoxine et de la Digitoxine.

I - PRINCIPE GENERAL :

Il repose sur la compétition - vis à vis d'un anti corps spécifique en quantité fixe - entre un antigène "froid" à doser et une quantité connue du même antigène marqué par un isotope radio-actif.

Après un temps déterminé d'incubation, les complexes antigène-anticorps sont séparés des antigènes libres.

Le comptage de la radio-activité de l'un ou l'autre de ces éléments permet d'apprécier, par référence à une courbe d'étalonnage établie en utilisant des quantités connues et croissantes de l'antigène standard, la quantité initiale d'antigène froid. Celle ci est d'autant plus élevée que la radio activité du complexe antigène-anticorps est plus faible.

Les glycosides isolés ne sont pas immunogènes. Ce sont des haptènes. Les anticorps spécifiques sont obtenus en immunisant des lapins vis à vis d'un complexe glycoside-sérum albumine de boeuf.

II - DOSAGE DE LA DIGOXINE :

Les anticorps utilisés sont marqués à l'iode 125.

L'échantillon de sérum est mélangé avec une quantité fixe et connue de Digoxine marquée et d'anticorps anti-digoxine. Après une incubation de 30 minutes, la séparation entre antigènes libres et complexes antigène-anticorps, se fait par passage sur du charbon, qui absorbe les petites molécules (Digoxine non liée aux anticorps). Après centrifugation et élimination du surnageant, on mesure la radio-activité fixée sur le charbon. Celle ci est d'autant plus élevée que l'échantillon contenait plus de Digoxine. Cette méthode permet de détecter des doses de l'ordre de 0,25 nmol/l.

Il faut noter qu'il existe une réactivité croisée avec la Digitoxine de l'ordre de 2 %. L'utilisation par erreur de cette technique pour un sérum contenant de la Digitoxine, donne un résultat faiblement positif qui peut faire croire, à tort à la présence de faible dose de digitaliques.

Il est donc nécessaire de connaître avec certitude la nature du digitalique reçu par le patient avant d'interpréter une digoxinémie.

Les concentrations sériques mesurées sont habituellement considérés comme thérapeutiques entre 0,6 et 2,6 nmol/l. ; entre 2,6 et 3,9 il existe un chevauchement entre zone toxique et zone thérapeutique qui ne permet pas d'utiliser le seul dosage pour affirmer la présence d'une intoxication.

III - DOSAGE DE LA DIGITOXINE :

Le principe général demeure identique. Dans le protocole utilisé dans le laboratoire de radio pharmacie de LYON (Professeur BIZOLLON), des anticorps antidigitoxines sont fixés en quantité connue sur la paroi du tube (Coated-tube). L'échantillon sanguin et la Digitoxine marquée à l'iode 125, sont mélangés dans le "tube habillé". Après incubation, son contenu est déversé et le comptage se fait directement sur la paroi du tube. La radio activité est d'autant plus importante qu'il existe plus de complexes anticorps-digitoxine marqués, donc qu'il existait moins de Digitoxine dans l'échantillon sanguin étudié.

Sont considérées comme thérapeutiques les valeurs comprises entre 12 et 32,5 nmol/l. et comme toxiques celles supérieures à 45,5 nmol/l. (DOHERTY 38)

L'existence d'une zone de chevauchement entre valeurs toxiques et thérapeutiques impose les mêmes restrictions dans l'interprétation des taux de Digitoxine et de Digoxine.

Le dosage de l'Acétyl-Digitoxine s'effectue par la même technique que celle utilisée pour la Digitoxine. La greffe sur la molécule d'un radical acétyl ne modifie pas en effet, la spécificité de l'anticorps utilisé, ni de la réaction antigène-anticorps.

A/- Interprétation des résultats :

Il apparait au travers de l'étude de la littérature consacrée à ce sujet, que certaines constatations méritent d'être rappelées, car contribuant à mieux cerner les limites d'interprétation de ces dosages.

1°)- Une variation, même notable, de la concentration myocardique d'un digitalique, n'entraîne pas de modification obligatoirement décelable de sa concentration plasmatique. Une telle constatation tient au rapport toujours élevé existant entre les concentrations tissulaires et plasmatiques de ces substances. Par voie de conséquence, il est délicat de subordonner la conduite thérapeutique à la valeur du seul dosage.

Par ailleurs, même si avec DOHERTY (39) on admet l'existence d'une relation précise entre les taux sériques et myocardiques, il est fréquent de constater qu'à valeur égale des taux sériques, l'efficacité thérapeutique varie d'un malade à l'autre. Ce fait parait secondaire à des variations individuelles de sensibilité aux digitaliques indépendantes des concentrations sériques, mais plus probablement liées à la quantité et à la qualité des "récepteurs"

digitaliques. Ainsi ce n'est qu'individuellement que l'on peut déduire l'intensité de l'effet thérapeutique de la valeur du taux sérique. En pratique, chez un individu donné, la dose nécessaire au développement de l'effet thérapeutique se détermine par tâtonnement. Elle correspond à une certaine concentration myocardique caractéristique de l'individu, de son état pathologique et de sa sensibilité aux digitaliques.

2°)- Chez un patient donné, soumis à l'administration chronique d'un digitalique, la mesure de la concentration sérique doit être pratiquée en fonction d'impératifs chronologiques, précis tenant compte de la substance utilisée et de son mode d'administration.

De nombreux travaux (LUKAS, SELDEN et SMITH, MARCUS in 130) montrent qu'au début de l'administration prolongée à doses fixes, la concentration plasmatique du produit, s'élève graduellement pour atteindre une valeur d'équilibre ou steady state. Ce dernier apparaît dans un délai correspondant en moyenne à au moins 4 fois la demie vie du produit utilisé. Ce plateau est habituellement considéré comme témoignant d'un équilibre entre les apports et les pertes quotidiennes du médicament.

DOHERTY (39) étudiant après administration d'une dose de Digoxine tritiée la décroissance de sa concentration plasmatique observe qu'elle s'effectue d'abord rapidement, puis selon un plateau à pente légèrement descendante.

Celui ci apparait à la 3ème ou 4ème heure si l'administration est intraveineuse, et à la 6ème ou 8ème heure en cas de prise orale.

Ainsi pour éviter de mesurer le taux sérique durant les différentes phases correspondant à des variations rapides, il convient de l'effectuer : (42)

- dans un délai suivant la prise initiale, de 8 jours dans le cas de traitement par Digoxine, et de 15 jours, si la Digitoxine est utilisée;
- après l'administration de Digoxine, dans un délai de 3 à 4 heures si la voie utilisée est intraveineuse et de 6 heures par voie orale. Ce délai s'accroît si le malade est soumis à un traitement par la Digitoxine. Il atteint 8 heures après la dernière prise orale.

*

*

*

PROTOCOLE D'ETUDE

Tous les patients entrant dans cette étude satisfont aux critères d'inclusion suivants :

- âge égal ou supérieur à 65 ans. Cette limite correspond à la définition la plus souvent retenue par les auteurs, du sujet âgé (133), en l'absence de critères précis fixés par l'O. M. S.;
- traitement tonocardiaque instauré depuis au moins deux semaines;
- malades soumis à un traitement digitalique réalisé selon une monothérapie utilisant soit de la Digoxine, soit de l'Acétyl-digitoxine;
- possibilité de connaître avec précision, par l'interrogatoire du malade lui même ou de son entourage proche, les circonstances cliniques ayant conduit à l'admission ou ayant précédé le dosage.

Les observations sont recueillies selon deux modalités:

- 1°)- Chez les patients admis en urgence dans l'Unité et présentant les critères d'inclusion définis ci dessus. Le dosage de digitaliques et les divers examens prévus dans le protocole sont réalisés dans les 12 heures suivant l'hospitalisation.
- 2°)- Chez les patients soumis dans le service à un traitement digitalique depuis au moins 2 semaines.

Chaque observation doit faire état de :

1° Interrogatoire du malade et/ou de son entourage proche :

- Il s'assure du respect des différents critères d'inclusion et précise la nature et les modalités du traitement digitalique et des traitements éventuellement associés susceptibles de modifier les effets pharmacologiques du tonicardiaque (traitement diurétique, anti arythmique, anti hypertenseur). Chaque fois qu'il est possible, les données de l'interrogatoire sont confrontées à l'ordonnance du médecin traitant;

- Il recherche systématiquement l'existence des signes cliniques considérés comme évocateurs d'une intoxication digitalique. Chez ces patients souvent âgés et affectés de cardiopathie sévère, certains symptômes classiques apparaissent peu significatifs. Il en est ainsi de l'asthénie et des troubles visuels qui hormis les visions colorées sont d'interprétation difficile. Nous ne retiendrons comme élément évocateur que les signes digestifs suivants, qu'ils soient isolés ou associés : anorexie et nausée, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées;

- Il précise le stade fonctionnel de la cardiopathie, justifiant la thérapeutique tonicardiaque. Son évaluation s'effectue selon les critères adoptés par la N.Y.H.A.:(

Stade I : aucune limite dans l'activité physique du sujet même à l'effort;

Stade II : légère limite de l'activité physique avec gêne uniquement lors d'effort important;

Stade III : Aucune gêne au repos, mais

gène pour des efforts ou les actes de la vie courante;

Stade IV : Gène fonctionnelle au repos.

2° Examen clinique :

Effectué selon les modalités habituelles, il apprécie le retentissement périphérique de la cardiopathie et associé aux données de l'interrogatoire et de l'anamnèse, contribue à en définir le type étiologique. De plus, il recherche l'existence éventuelle d'une pathologie extra cardiaque susceptible de modifier la pharmacologie des digitaliques : insuffisance respiratoire, dysthyroïdie, affections digestives, néphropathie ...

3° Enregistrement électrocardiographique :

Contemporain de l'examen initial, il est ensuite quotidiennement réalisé pendant au moins 5 jours. Il comporte l'enregistrement des 12 dérivations habituelles. Les patients présentant des signes de toxicité sont soumis à une surveillance monitorisée continue.

4° Bilan biologique :

Outre les examens nécessités par la nature et l'intensité de l'affection en cours, sont réalisés systématiquement :

- la recherche d'anomalies biologiques capables d'occasionner ou d'aggraver les troubles rythmiques ; sont pratiqués :
 - * Kaliémie;
 - * Calcémie, magnésémie;

* étude de l'équilibre acido basique et des gaz du sang artériel;

- L'exploration des fonctions hépatiques et rénales dont les perturbations modifient la pharmacocinétique des digitaliques : Phosphatases alcalines, bilirubine totale, clairances de la BSP, urée sanguine, créatininémie.

- Un prélèvement sanguin veineux, servant à la détermination du taux sérique du digitalique en cause, est réalisé simultanément. Conformément aux recommandations de DOHERTY (42), Il est effectué au moins 8 heures après la dernière prise médicamenteuse ou dans l'ignorance de cette dernière, au moins 8 heures après l'admission du patient dans l'Unité. Le sang prélevé est aussitôt centrifugé et le plasma congelé est adressé au Laboratoire d'analyse. Le dosage s'effectue dans le laboratoire de radio-pharmacie et de radio-analyses du Centre de Médecine Nucléaire (Professeur BIZOLLON) selon les techniques radio-immunologiques précédemment décrites. Les réactifs utilisés pour la Digitoxine sont les réactifs Clinical Assays et pour la Digoxine, les réactifs NML. Cette méthode actuellement utilisée en routine à LYON, permet de connaître les résultats dans les 12 heures suivant le prélèvement.

L'ensemble des patients est scindé en deux groupes, en fonction des critères cliniques et électriques d'intoxication digitalique. Sont considérés comme susceptibles de traduire une atteinte toxique :

a)- Les troubles digestifs précédemment mentionnés

s'ils s'avèrent réversibles à l'arrêt du tonicardiaque et s'ils sont associés à l'une des arythmies ci dessous mentionnées:

b)- La présence d'une ou de plusieurs des dysrythmies suivantes :

- * extrasystoles ventriculaires monomorphes et fréquentes, polymorphes, bigéminées;
- * tachycardie ventriculaire;
- * tachysystolie jonctionnelle;
- * tachysystolie auriculaire;
- * rythme d'échappement jonctionnel;
- * bloc sino auriculaire;
- * bloc auriculo ventriculaire du IIème et du IIIème degré;
- * fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire lente inférieure à 50 par minute.

A la suite des travaux de BELLER (6), PUECH (103) et contrairement à l'avis de CHUNG (28), le BAV du 1er degré n'est pas retenu comme un critère d'intoxication.

c)- La régression des signes électriques après interruption du traitement tonicardiaque, ou le décès du patient dans un tableau de troubles rythmiques incoercibles sans autre étiologie évidente.

Chaque fois qu'il existait une suspicion clinique ou électrocardiographique d'intoxication digitalique, le traitement tonicardiaque a été interrompu au profit éventuellement d'une thérapeutique anti arythmique et/ou d'une électro-

stimulation temporaire, sans attendre le résultat des taux sériques du digitalique.

Les résultats des observations comportant des critères électrocardiographiques d'intoxication digitalique sont comparés à ceux d'un groupe témoin composé de patients ne présentant aucun symptôme évocateur d'une toxicité digitalique.

Le traitement statistique de ces données est effectué chaque fois qu'il est possible, à l'aide d'un calculateur TEKTRONICS. La moyenne des groupes est comparée grâce au test t de Student. Le résultat est symbolisé :

***	lorsque	$p \leq 0,001$
**	lorsque	$p \leq 0,01$
*	lorsque	$p \leq 0,05$
NS	lorsque	$p > 0,05$

*

*

*

LISTE DES ABREVIATIONS

=====

AC/FA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
An.	: Anorexie
BAV	: Bloc auriculo-ventriculaire
I	: 1er degré
II	: 2ème degré
III	: 3ème degré
BBD	: Bloc de branche droit
BBG	: Bloc de branche gauche
BSA	: Bloc sino-auriculaire
Dég.	: Cardiopathie dégénérative
ESV	: Extrasystoles ventriculaires
HTA	: Hypertension artérielle
IC	: Insuffisance cardiaque
Insuf. Resp.	: Insuffisance respiratoire
Insuf. Rén.	: Insuffisance rénale
IRA	: Insuffisance respiratoire aigue
Isch.	: Cardiopathie ischémique
Stim.	: Stimulateur cardiaque définitif
TJ	: Tachycardie jonctionnelle
TSA	: Tachysystolie auriculaire
TV	: Tachycardie ventriculaire
TAP	: Tachyaryhmie paroxystique
TPSV	: Tachycardie paroxystique supra ventriculaire
Tb dig.	: Troubles digestifs
Int. dig.	: Intoxication digitalique
Dl.	: Douleurs
V.	: Vomissements.
Kc	: Cancer
Insuf. Thy.	: Insuffisance thyroïdienne

R E S U L T A T S

=====

Au cours de la période de huit mois précédemment définie, 130 dosages de taux sérique de digitaliques ont été effectués. Ils intéressent seulement 100 patients. Cette différence s'explique aisément. Un certain nombre de malades ont en effet effectué plusieurs séjours dans le service durant la période considérée. D'autre part, plusieurs patients ayant fait l'objet lors de leur admission d'un dosage systématique, ont vu leur traitement modifié au cours de leur hospitalisation et la surveillance de cette thérapeutique a justifié au moins un autre dosage systématique.

Les 100 patients qui font l'objet de ce travail, se répartissent également entre hommes et femmes (50 hommes - 50 femmes). L'âge moyen global est de 74,9 ans, celui des hommes de $73,14 \pm 12,1$, celui des femmes de $76,74 \pm 12,8$.

Pour faciliter la lecture de chaque observation, l'ensemble des données qu'il nous a paru utile de rassembler est réparti selon 3 types de tableaux; quelque soit le groupe de malade envisagé, la présentation demeure commune.

Un premier tableau regroupe les données épidémiologiques, cliniques et électrocardiographiques recueillies au moment du dosage, que celui ci ait été réalisé lors de l'admis-

sion d'urgence, ou de la surveillance d'un traitement. Dans la première hypothèse, le tableau comporte, en outre, l'indication du motif d'admission et en cas d'intoxication, l'évolution de celle ci.

Une deuxième type de tableau fait état des données biologiques caractérisant chacun des malades. Leur recueil s'effectue simultanément à celui des données cliniques et électrocardiographiques. Seule l'étude de la BSP est étudiée avec un retard de 24 Heures du fait d'impératifs techniques.

Enfin, le dernier type de tableau rassemble les données concernant la thérapeutique suivie. Il précise les doses hebdomadaires et quotidiennes de digitaliques, ainsi que la dose quotidienne rapportée au poids corporel. Il fait mention des traitements diurétiques anti arythmiques et hypotenseurs éventuellement associés aux tonicardiaques.

Dans chacun des deux derniers tableaux, figure le taux sérique du digitalique en cause. Ce rappel permet sa comparaison plus aisée aux différents éléments rapportés.

L'ensemble des patients se subdivise en 4 groupes d'inégale importance :

- Le groupe A réunit 39 observations. Elles concernent toutes des patients présentant lors de leur admission des critères électrocardiographiques et/ou cliniques de toxicité, confirmée par l'évolution. Le digitalique en cause est l'Acétyl-digitoxine dans 22 cas (observation 1 à 22) et la Digoxine 17 fois (observation 23 à 39). Ces observations font l'objet des tableaux I - II et III.

TABLEAU I - GROUPE A

DIFFÉRENTES CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ANAMNÉSTIQUES, CLINIQUES et ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

N°	NOM	SEXE	AGE	POIDS	CARDIO PATHIE	STADE	PATHOLOGIE I.C. ASSOCIÉE	ARYTHMIE PRÉ EXISTANTE	MOTIF ADMISSION	SIGNES DIGESTIFS	ECG	EVOLU- TION
1	SER. L.	M	76	74	VALV.	IV	0	0	Int. Digi.	An. V.	FA, RJ, ESV, BAV	F
2	DEB. A.	M	78	63	DEG.	III	0	STIM.	I.C.	An.	ESV	D
3	TOR. M.	F	89	48	HTA	IV	0	0	Angor	0	TSA+ESV	F
4	MAR. L.	M	79	79	DEG.	III	Kc. Vés.	0	Tb. Dig.	An. Dl.	AC lente	F
5	TOU. E.	M	70	75	HTA	II	0	0	Syncope	0	AC lente	F
6	CHA. R.	F	80	70	DEG.	II	0	TPSV	TAP	0	BSA	F
7	MAN. D.	M	76	66	DEG.	II	0	TPSV	Angor	0	BSA	F
8	OCT. C.	M	80	55	DEG.	III	0	STIM.	Int. Digi.	An.	TJ	D
9	KOE. S.	F	72	61	HTA	III	Art. MI	0	Angor	An. V.	BSA	F
10	JUL. A.	F	73	50	DEG.	III	0	0	Int. Digi.	An. V.	BAV, TJ, ESV, TV	D
11	GUE. J.	M	72	60	HTA	III	0	0	Phlébite	An.	TSA, RJ	F
12	BRI. L.	F	76	75	HTA	IV	0	0	I.C.	0	AC lente ESV	F

13	SOU.	M.	F	84	68	HTA	IV	Ins. Resp. + Ins. Rén.	0	Ins. Resp.	An.	TSA	D
14	DUR.	M.	F	78	50	TPSV	II	0	STIM.	Panne Stim.	An. V. Dl.	AC lente	F
15	SAV.	S.	M	78	58	ISCH.	III	0	STIM.	Tb. Dig.	An.	TJ	D
16	VEN.	M.	F	68	50	VALV.	IV	0	AC/FA	Int. Digi.	An. V.	AC lente, ESV, TV	D
17	BAS.	V.	F	65	65	VALV.	II	Lith. Vés.	AC/FA	Tb. Dig.	An. V.	AC lente	F
18	PET.	M.	M	74	66	ISCH.	IV	Diabète	0	Angor	0	Big.	F
19	LER.	J.	M	65	63	ISCH.	IV	Ins. Resp.	0	I.C.	0	TSA	F
20	BEA.	JF	M	68	72	VALV.	IV	Ins. Thy.	BAV _I /BBG	I.C.	An. V.	Big. BAV _I	F
21	VID.	M.	F	72	34	CPC	IV	Ins. Resp.	0	BAV	An. V. Dl.	BAV	F
22	BEN.	J.	M	70	67	ISCH.	III	0	AC/FA	I.C.	0	ESV	F

23	GRA. E.	M	79	63	ISCH.	III	0	0	I.C.	0	BSA	F + STIM.
24	COM. L.	M	84	42	VALV.	IV	AVC	AC/FA	I.C.	An.	AC lente + ESV	D
25	DUM. M.	F	85	70	HTA	III	Diabète	AC/FA	HTA	0	FA + RJ	F
26	PAQ. A.	F	84	48	VALV.	II	0	AC/FA	ESV	0	AC/FA + ESV	F
27	BEL. A.	M	77	65	DEG.	IV	Ins. Resp.	0	I.C.	0	ESV Big. + TSA	D
28	GAS. M.	F	80	51	ISCH.	II	Ins. Rén.	0	Ins. Rén.	An. V.	RJ + BSA	F
29	DUP. F.	M	83	49	ISCH.	IV	0	STIM.	Chang. Stim.	0	TSA	F
30	CHA. A.	F	84	51	ISCH.	III	Ins. Resp.	0	I.C.	0	ESV, TV	D
31	BEN. E.	M	79	97	DEG.	III	Diabète	0	TAP	An. V.	TSA	F
32	BEL. A.	M	77	65	DEG.	IV	Ins. Resp.	0	I.C.	0	AC/FA + ESV	F
33	DEP. L.	M	72	58	ISCH.	III	AVC	AC/FA	Tb. Dig.	An. V.	AC lente + ESV	D
34	GER. M.	F	89	53	ISCH.	II	0	AC/FA	Angor	An. V.	AC lente	F
35	VUA. M.	F	72	50	CPC	IV	Ins. Resp.	0	I.R.A.	An. V.	TSA + ESV Big.	F
36	POI. C.	F	81	88	ISCH.	IV	Ins. Resp.	AC/FA	I.R.A.	An.	AC lente + RJ	F
37	GER. M.	F	89	57	ISCH.	II	0	AC/FA	Phlébite	0	AC lente	F
38	CHA. R.	F	80	62	DEG.	II	0	0	Angor	0	BSA	F
39	BEL. A.	M	77	65	DEG.	IV	Ins. Resp.	0	I.C.	0	ESV	F

TABEAU II - GROUPE A

CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES ET TAUX SERIQUE DES DIGITALIQUES

N°	TAUX SERIQUE	UREE	CREAT.	Mg ⁺⁺	Ca ⁺⁺	K ⁺	Na ⁺	Pa O ₂	pH	PHOSPH. ALCAL.	BILIRU- BINE	BSP
	mmol/l	mmol/l	umol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mm Hg		UI/l	mmol/l	K ₁ %
		3,5-7,5	55-115	0,65-1	2,2-2,6	3,5-4	135-145	80-96	7,37-7,43	30-100	20	0,18-0,30
1	75	6,9	90	1,06	2,32	4,1	144	58	7,49	64	42,7	0,06
2	65	6,9	130	0,78	2,35	5	145	69	7,38	123	37	-
3	43	19,2	150	0,82	2,2	5,1	140	46	7,36	73	13	-
4	52	9,96	80	0,9	2,3	4,7	138	75	7,40	110	17	-
5	56	5,6	110	0,86	2,22	3,9	138	67	7,45	52	9	0,15
6	69	6,64	80	0,78	2,37	3,6	140	87	7,43	62	10	0,13
7	56	3,81	110	0,86	2,25	4,7	138	70	7,46	60	9	0,19
8	65	19	145	1,02	2,35	5,6	146	70	7,48	70	14	0,19
9	46	5,3	125	0,94	2,27	3,8	140	72	7,48	114	13	0,13
10	78	8,3	70	0,94	2,45	4,6	140	62	7,40	93	14	-
11	67,7	9,2	85	0,86	2,25	4,2	143	56	7,49	-	-	-
12	43	4,6	70	0,94	2,3	3,7	145	61	7,46	78	17	0,11

13	50,7	37,5	170	1,27	2,35	5,5	150	37	7,49	83	10	-
14	78	3,32	115	0,98	2,17	3,9	144	70	7,46	182	-	0,07
15	78	20	145	0,94	2,25	4,9	142	62	7,40	60	19	0,09
16	71,5	13,2	135	0,74	2,2	3,8	140	100	7,57	91	27	-
17	70,5	4,3	105	0,74	2,27	4,1	146	66	7,46	83	24	0,12
18	42	6,64	100	0,80	2,5	3,7	143	60	7,47	71	9,8	0,17
19	52	1,15	205	0,85	2,30	5	143	72	7,34	95	6	0,29
20	38	1,15	180	0,84	2,25	3,5	148	45	7,50	47	22	-
21	45,5	10,6	72	0,85	2,05	3,7	145	50	7,48	38	9	0,23
22	41,6	6,9	90	0,84	2,25	5,5	136	66	7,43	112	22	0,14

23	3,2	8,9	157	0,98	2,25	4,7	145	67	7,39	71	6,5	0,12
24	5,2	13,4	110	1,1	1,9	4,8	146	51	7,43	46	24	-
25	3,1	19,7	172	1,1	1,85	4,8	145	57	7,34	201	0	-
26	3,1	7,1	150	0,82	2,2	3,7	142	69	7,47	87	10	0,08
27	4,22	21,9	210	0,98	2,35	4,8	142	65	7,37	115	15	-
28	6,27	19,5	180	1,1	1,76	6,9	132	57	7,35	127	7	0,08
29	4,9	6,9	120	0,94	2,45	4,2	140	60	7,50	108	24	-
30	3,7	9,3	220	0,78	2,22	3,6	140	82	7,51	69	9	-
31	5,6	24,9	215	0,86	2,27	3,6	141	67	7,33	78	12	-
32	4,5	9,9	120	0,90	2,25	4,8	134	62	7,44	95	22	-
33	4,5	9,3	52	0,90	2,30	3,4	136	80	7,46	81	33	0,04
34	3,96	3,6	105	0,94	2,20	4,1	141	68	7,52	91	18	-
35	5,4	24,5	146	0,94	2,10	4	138	35	7,42	49	10	0,10
36	3,4	6,3	68	0,80	2,20	4,6	140	99	7,30	65	10	0,13
37	3,5	5,6	125	0,90	2,35	4,2	143	75	7,41	74	12	-
38	3,07	8,3	95	0,78	2,25	4,7	142	87	7,43	62	10	0,13
39	2,9	9,9	120	0,90	2,27	4	140	72	7,44	120	10	-

TABLEAU III - GROUPE A

CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT DIGITALIQUE ET DES TRAITEMENTS ASSOCIES

N°	POIDS	DOSE HEBDOMADAIRE mg	DOSE QUOTIDIENNE mg	DOSE QUOTIDIENNE/Kg µg	TAUX SERIQUE	TRAITEMENT DIURETIQUE	TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE	TRAITEMENT HYPOTENSEUR
1	74	1,6	0,23	3,08	75	Furosémide	0	0
2	63	2,8	0,4	6,3	65	Furosémide	0	0
3	48	0,4	0,05	1,19	43	Furosémide	0	0
4	79	0,7	0,1	1,26	52	Furosémide	0	0
5	75	1,6	0,23	3,04	56	0	0	0
6	70	2	0,28	4,08	69	Furosémide	0	0
7	66	1,4	0,2	2,12	56	Furosémide	Amiodarone +	0
8	55	1	0,14	2,59	65	Furosémide	Dysopyramide Amiodarone	Clonidine
9	61,5	1,2	0,17	2,79	46	Furosémide	Amiodarone	Méthyl-Dopa
10	50	1,6	0,22	4,57	78	Furosémide	0	0
11	60	1,4	0,2	3,3	67,7	Furosémide	Amiodarone	Prazosine
12	75	1,8	0,25	3,42	43	Furosémide + Amiloride	0	Clonidine

13	68	1,4	0,2	2,94	50,7	Furosémide	0	0
14	50	1,6	0,23	4,57	78	0	0	0
15	58	1,8	0,26	4,43	78	Furosémide	Amiodarone	0
16	50	2,4	0,34	6,8	71,5	Furosémide	0	0
17	65	2,1	0,3	4,6	70,5	Furosémide	0	0
18	66	1,4	0,2	3,03	42	Furosémide	0	0
19	63,5	2,1	0,3	4,72	52	Furosémide	0	0
20	72	1,2	1,17	2,38	37	Furosémide	0	0
21	34	1	0,14	4,2	45,5	Furosémide	0	0
22	67	2,4	0,34	5,11	41,6	Furosémide	0	Clonidine

23	63	1,25	0,17	2,83	3,2	Furosémide	0	0
24	42	1,75	0,25	5,9	5,2	Altizide + Spiron.	0	0
25	70	1,75	0,25	3,57	3,1	Furosémide	0	Aténolol
26	48	1,75	0,25	5,2	3,1	Furosémide + Spiron.	0	0
27	65	1	0,14	2,19	4,22	Ac. Etha- crinique	0	0
28	51	1,75	0,25	4,9	6,27	Furosémide	0	0
29	49	1,25	0,18	3,6	4,9	Furosémide	0	0
30	51	1	0,14	2,8	3,7	Furosémide	0	0
31	97	1,25	0,18	1,84	5,6	Amiloride + Thiazide	0	0
32	65	2,5	0,35	5,49	4,5	Ac. Etha- crinique	0	0
33	53	2,25	0,32	6,06	4,5	Furosémide	Aprindine	0
34	53	1,75	0,25	4,7	3,96	Furosémide	Amiodarone	0
35	50	2,6	0,37	7,5	5,4	Furosémide	0	0
36	88	5,25	0,75	8,5	3,4	Furosémide	0	0
37	57	1,75	0,25	4,3	3,5	Furosémide	Amiodarone	0
38	62	1,75	0,25	4,03	3,07	Furosémide	0	0
39	65	1,75	0,25	3,8	2,9	Furosémide + Spiron.	0	0

- Le groupe B rassemble 67 observations (recueillies soit lors de l'admission d'un malade, soit lors de la mise au point du traitement digitalique), chez lesquelles l'absence des critères électriques précédemment définis, permet d'éliminer l'éventualité d'une intoxication digitalique. Ce groupe constitue un véritable lot témoin. Ainsi qu'en font état les tableaux IV - V et VI, 30 observations concernent les examens pratiqués lors de l'admission et 37 observations des examens pratiqués au cours d'une surveillance systématique. La répartition en fonction du digitalique utilisé est la suivante :

+ Acétyl Digitoxine	37 observations;
+ Digoxine	30 observations.

Les deux groupes suivants sont d'importance nettement modeste en ce qui concerne le nombre d'observations recueillies. Cependant, leur individualisation se justifie car chacun d'eux correspond à une difficulté diagnostique particulière.

TABLEAU IV - GROUPE B

DIFFERENTES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, ANAMNESTIQUES, CLINIQUES ET ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

N°	NOM	SEXE	AGE	POIDS	CARDIOPATHIE	STADE I.C.	PATHOLOGIE ASSOCIEE	ECG
40	GAR. M.	M	70	68	HTA	II	Ins. Resp.	RS 120
41	GAL. C.	F	79	55	Isch.	IV	-	RS 100 BBD
42	DES. F.	F	72	58	HTA	III	Ins. Resp.	RS 78
43	OHM. M.	F	72	65	Isch.	IV	Ins. Thyr.	RS 70 BBG
44	BEN. J.	M	70	67	HTA	IV	-	AC/FA 140
45	MAC. JC.	M	68	83	Isch.	IV	Ins. Resp.	RS 80 BBD
46	MAR. A.	M	65	81	Isch.	III	Diabète	AC/FA 80
47	BEA. JF.	M	68	72	Valv.	IV	Ins. Thyr.	RS 64 BAV _I
48	NAV. I.	F	65	63	Isch.	IV	-	RS 90 BBG
49	ANG. H.	M	87	70	Valv.	IV	Ins. Resp.	RS 72 BAV _I
50	VAL. M.	F	71	60	TPSV	II	Ins. Thyr.	AC/FA 90
51	VEN. JM.	F	76	84	TPSV	II	-	RS 80
52	BAS. V.	F	65	63	Valv.	II	-	AC/FA 70
53	MET. J.	M	66	65	Isch.	III	Ins. Resp.	RS 100
54	CRO. J.	M	65	67	Isch.	IV	Ins. Resp.	RS 90 BBD

55	PIN. F.	M	65	92	Dég.	III	Diabète	RS	65	BAV _I
56	PIN. F.	M	65	92	Dég.	III	Diabète	RS	50	BAV _I
57	LER. J.	M	65	61	Isch.	III	Diabète	RS	110	BAV _I
58	BER. T.	M	65	100	HTA	III	Diabète	AC/FA	80	
59	VIA. F.	F	82	57	Isch.	III	-	RS	98	
60	COL. F.	M	71	88	Dég.	IV	Ins. Resp.	RS	100	
61	TOU. E.	F	69	68	HTA	III	-	RS	50	
62	BAS. M.	F	80	59	Isch.	III	-	RS	65	
63	ROU. R.	M	72	68	CPC	IV	Ins. Resp.	AC/FA	60	
64	OHM. M.	F	71	65	Isch.	IV	Ins. Thyr.	RS	65	BBG
65	BUR. M.	F	73	70	Dég.	III	-	RS	100	
66	LAC. J.	M	79	87	HTA	III	Ins. Resp.	RS	65	
67	COL. F.	M	71	88	Dég.	III	Ins. Resp.	RS	125	
68	JUL. A.	F	73	50	Dég.	II	-	RS	60	BBG-BAV _I
69	PER. A.	M	76	50	Dég.	III	Ins. Rén.	RS	120	
70	SER. L.	M	76	74	Valv.	III	-	RS	65	BAV _I
71	PRE. M.	F	87	42	HTA	III	-	RS	52	
72	PRE. M.	F	87	42	HTA	III	-	RS	49	
73	MAT. A.	F	80	48	Valv.	IV	-	AC/FA	72	

74	GER. L.	M	73	74	Dég.	II	AVC	RS	58	
75	BEN. J.	F	90	60	HTA	II	-	RS	80	BDD
76	BAR. P.	M	70	50	Isch.	II	-	RS	75	
77	FAS. M.	M	68	54	Isch.	III	Ins. Resp.	RS	98	BBG
78	MUL. J.	M	68	75	Dég.	II	Kc. Foie	RS	70	
79	MUL. J.	M	68	75	Dég.	II	Kc. Foie	RS	75	
80	POT. ML.	F	80	49	Dég.	II	-	RS	68	BBG
81	RAY. C.	F	76	44	HTA	IV	-	RS	120	
82	BOU. C.	M	81	55	Valv.	III	-	RS	75	
83	MAU. J.	F	80	55	Dég.	III	-	RS	56	BAV _I
84	DEG. G.	M	76	58	TPSV	II	-	RS	92	TPSV
85	PEL. F.	F	78	67	HTA	II	-	RS	75	
86	COR. A.	F	80	53	Dég.	III	-	RS	60	BDD
87	PRA. P.	M	86	57	Valv.	II	-	AC/FA	85	
88	COL. E.	M	72	50	HTA	III	Ins. Rén.	RS	70	
89	PIN. A.	F	88	62	Isch.	III	-	AC/FA	60	
90	POIR. C.	F	81	95	Isch.	IV	Ins. Resp.	AC/FA	80	

91	RAY. C.	F	76	44	HTA	IV	-	RS	100
92	BON. A.	M	77	58	Valv.	II	-	AC/FA	65
93	BOU. C.	M	81	55	Valv.	III	-	RS	75
94	ANG. H.	M	87	65	Valv.	III	-	RS	72
95	PER. T.	M	79	70	Isch.	II	-	AC/FA	80
96	IHAM. I.	F	77	60	Isch.	II	-	RS	85
97	SER. P.	M	71	51	E. Pulm.	III	-	RS	100
98	DUV. A.	M	68	53	Isch.	II	-	RS	82
99	GER. M.	F	89	53	TPSV	II	-	AC/FA	60
100	GER. M.	F	89	53	TPSV	II	-	AC/FA	70
101	JAC. M.	M	77	53	Isch.	III	-	RS	80
102	DUM. J.	F	85	47	Valv.	II	Cholécystite	AC/FA	95
103	DEF. ML.	F	77	42	Isch.	IV	AVC	RS	80
104	DEF. ML.	F	77	42	Isch.	IV	AVC	RS	70
105	GUI. J.	F	91	60	Isch.	III	-	RS	55
106	GRA. F.	M	68	64	Isch.	IV	-	RS	60

BAV I
BAV I

TABEAU V - GROUPE B

CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES ET TAUX SERIQUE DES DIGITALIQUES

N°	TAUX SERIQUE	UREE	CREAT.	Mg ⁺⁺	Ca ⁺⁺	K ⁺	Na ⁺	Pa O ₂	pH	PHOSPH. ALCAL.	BILIRU- BINE	BSP
	nmol/l	mmol/l	umol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mm Hg		UI/l	mmol/l	K ₁ %
		3,5-7,5	55-115	0,65-1	2,2-2,6	3,5-5	135-145	80-96	7,37-7,43	30-100	20	0,18-0,30
40	10	9,6	120	0,86	2,5	4	138	70	7,46	22	10	-
41	30	24,9	180	1,35	2,15	4,6	135	64	7,34	44	25	-
42	11,2	3,32	80	0,82	2,20	3,7	136	68	7,50	36	10	-
43	17	6,6	70	0,78	2,27	4	143	100	7,48	90	8	-
44	24	13,9	80	0,73	2,35	4,6	140	70	7,38	72	30	-
45	18	10,6	125	0,94	2,22	4,1	138	63	7,41	90	13	0,39
46	16	5,4	110	0,94	2,20	4,3	142	76	7,4	68	6	0,15
47	16	7,14	150	0,74	2,07	3,9	138	68	7,36	120	20	-
48	11	6,64	140	0,82	2,32	4,4	132	97	7,42	90	12	-
49	32,6	7,96	125	0,86	2,35	4,8	140	64	7,44	93	15	-
50	21	9,9	71	0,90	2,5	5	145	90	7,37	-	-	-
51	12,5	4,15	70	0,80	2,5	4,5	138	86	7,40	64	14	-
52	12,7	5,8	110	0,88	2,37	4,8	145	82	7,38	44	12	-
53	14,5	15,9	170	0,90	2,37	4,1	141	78	7,38	74	12	-
54	16,5	6,64	130	0,86	2,37	4,7	144	68	7,34	121	10	0,1

55	18	14,7	189	0,86	2,48	3,9	140	69	7,49	-	-	-
56	32	16	190	0,98	2,5	4,5	141	72	7,44	66	18	-
57	19,5	14,2	244	1,06	2,35	5,2	143	85	7,39	95	5,6	0,29
58	18	11,9	260	0,94	2,42	4,3	145	82	7,40	67	13,6	-
59	24	15,6	85	1,02	2,40	4,8	148	70	7,5	124	15	0,16
60	31	14,9	88	0,82	2,32	4,5	136	62	7,36	88	14	-
61	26	9,96	125	0,84	2,37	3,9	140	71	7,40	87	8	-
62	27,3	12,24	140	0,98	2,37	5	136	72	7,40	60	6	-
63	21,5	8,6	115	0,98	2,37	4,4	137	68	7,37	80	12	-
64	17	21,2	155	0,84	2,42	3,2	133	86	7,47	97	12	-
65	17	7,3	110	0,80	2,5	4,2	136	78	7,42	98	17	-
66	14	10,9	200	0,90	2,15	3,8	138	53	7,36	49	10	-
67	49,4	13,6	88	0,74	2,32	4,3	138	64	7,37	85	8	-
68	35	7,47	90	0,98	2,45	5	142	76	7,40	-	-	-
69	38,5	18,26	237	1,06	2,55	3,4	138	64	7,37	88	10	-
70	46,5	7,63	105	0,09	2,37	4,6	145	60	7,46	106	18	-
71	36	33,2	330	1,06	2,12	4,18	138	76	7,47	72	9	0,12
72	39	19,9	330	1,06	2,22	4,8	141	78	7,48	72	9	0,12
73	40	6,6	145	0,74	2,25	4,7	135	90	7,39	197	15	-
74	39	5,97	115	0,90	2,4	3,9	138	63	7,46	40	19	-
75	36,4	5,97	115	0,86	2,4	4,4	145	51	7,45	104	17	0,15
76	35	8,3	130	0,94	2,12	4,8	141	67	7,52	100	17	0,10

77	2,4	11,3	120	0,78	2,30	6,1	134	63	7,33	50	16	-
78	1,4	8,6	120	0,98	2,25	3,2	146	65	7,42	150	20	-
79	1,7	9,9	120	0,98	2,30	3	148	68	7,42	78	10	-
80	1,15	3,3	70	0,88	2,25	3,7	142	68	7,38	76	21	0,19
81	0,89	6,9	130	0,90	2,22	3,2	145	63	7,46	80	15	0,07
82	0,76	7,8	115	0,98	2,37	5	140	78	7,43	76	18	0,16
83	0,80	4,3	110	0,98	2,47	4,2	149	65	7,45	35	8	-
84	2,6	7,4	120	0,86	2,27	4	137	84	7,48	96	23	-
85	0,7	5,8	74	1,06	2,30	3,7	143	76	7,44	-	-	-
86	2,8	7,3	80	0,94	2,32	4,4	143	73	7,40	110	25	-
87	2,8	8,9	140	0,78	2,30	3,7	142	76	7,43	45	16	-
88	3,2	18,6	430	1,10	2,32	5,2	128	64	7,45	80	17	-
89	2,7	11,6	235	0,90	2,37	3,7	148	46	7,46	-	-	-
90	2,88	10	145	0,68	2	4,7	138	68	7,48	63	10	-
91	1,92	10,6	105	0,98	2,27	4	144	88	7,45	80	15	0,07

92	1,30	6,64	120	0,94	2,45	4,7	140	66	7,40	46	17	-
93	1,66	8,9	115	0,94	2,12	4,3	142	78	7,40	90	10	0,16
94	2,2	8,6	125	1,06	2,30	4,2	138	64	7,46	93	25	-
95	1,3	2,98	75	0,9	2,45	5,2	140	76	7,38	96	18	-
96	2,3	15,9	210	0,9	2,40	4,5	140	71	7,39	76	9	-
97	2,56	8,9	135	1,02	2,8	3,9	145	72	7,50	-	-	0,12
98	2,17	5,81	105	0,78	2,4	4,7	139	82	7,46	88	13	-
99	1,4	5,9	110	0,90	2,25	4,9	138	63	7,46	91	18	-
100	2	8,3	130	0,90	2,25	4,4	136	75	7,41	74	13	-
101	1,85	25,2	390	0,88	2,25	4,2	132	62	7,44	-	-	-
102	2,6	5,6	120	0,82	2,25	4,4	142	78	7,39	75	15	-
103	2,04	11,2	150	0,98	2,5	4,3	140	80	7,36	68	25	0,16
104	1,7	19,2	150	0,98	2,25	4,5	146	88	7,34	67	27	0,16
105	2,94	7,9	130	0,90	2,30	3,8	143	76	7,43	56	6	-
106	2,68	8,8	120	1,03	2,25	4,2	139	72	7,48	66	10	-

TABLEAU VI - GROUPE B

CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT DIGITALIQUE ET DES TRAITEMENTS ASSOCIES

N°	POIDS	DOSE HEBDOMADAIRE mg	DOSE QUOTIDIENNE mg	DOSE QUOTIDIENNE/Kg ug	TAUX SERIQUE	TRAITEMENT DIURETIQUE	TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE	TRAITEMENT HYPOTENSEUR
40	68	0,6	0,08	1,26	10	0	0	0
41	55	0,8	0,11	2,07	30	Spiro. + Altizide	0	0
42	58	0,8	0,11	1,97	11,2	Furosémide	0	0
43	65	0,4	0,05	0,88	17	Furosémide	0	0
44	67	1,2	0,17	2,55	24	Furosémide	0	Clonidine
45	83	1,2	0,17	2,06	18,2	Furosémide + Spiro.	0	0
46	81	2,4	0,34	4,23	16	Furosémide	0	0
47	72	0,8	0,11	1,58	16,2	Furosémide	0	0
48	63	1,4	0,2	3,14	11	Furosémide + Spiro.	0	0
49	70	0,6	0,08	1,22	32,6	0	0	0
50	60	0,8	0,11	1,9	21	0	Quinine	0
51	84	1,6	0,23	2,72	12,5	0	0	0

52	63	1,4	0,2	3,1	12,7	0	0	0
53	65	1,6	0,23	3,5	34,4	Furosémide	0	0
54	67	1,6	0,23	3,43	16,5	Furosémide	Amiodarone	Clonidine
55	92	1,6	0,23	2,5	18	0	0	0
56	92	1,6	0,23	2,5	32	Furosémide	Amiodarone	0
57	61	0,8	0,11	1,87	19,5	Furosémide	0	0
58	100	1,6	0,22	2,28	18	Furosémide	0	0
59	57	0,8	0,11	1,75	24	Furosémide	0	0
60	88	1,6	0,23	2,59	31	0	0	0
61	68	1,6	0,22	3,36	26,5	Furosémide + Spiron.	0	Prozosine
62	59	0,8	0,11	1,86	27,3	Furosémide	Amiodarone	0
63	68	1,6	0,22	3,19	21,5	Furosémide	0	0
64	65	0,4	0,05	0,88	17	Furosémide	0	0
65	70	1,6	0,22	3,14	17	Furosémide	0	0
66	87	1,6	0,22	2,52	14	0	0	0
67	88	2,4	0,34	3,89	49,4	Furosémide	0	0

68	50	1,6	0,22	4,4	35	0	0	0
69	50	1,6	0,22	4,4	38,5	0	0	0
70	74	2,4	0,34	4,6	46,5	Furosémide	0	0
71	42	1,6	0,22	5,23	36,5	Furosémide	0	0
72	42	1,6	0,22	5,23	39	Furosémide	0	Clonidine
73	48	1,2	0,17	3,57	48	Spiron.	0	0
74	74	1,0	0,14	1,9	39	0	Dysopyramide	0
75	60	2,1	0,3	5	36,4	Furosémide	0	0
76	50	0,8	0,11	2	35	Furosémide	0	0

77	54	1,25	0,17	3,15	2,4	Furosémide + Spiron.	0	0
78	75	1,75	0,25	3,33	1,4	Furosémide + Spiron.	0	0
79	75	1,75	0,25	3,33	1,7	Furosémide + Spiron.	0	0
80	49	1,75	0,25	5,1	1,15	0	Propanolol	0
81	44	0,75	0,11	2,43	0,89	Spiron. + Altizide	0	0
82	55	0,75	0,11	2	0,76	0	0	0
83	53	0,35	0,05	1,01	0,76	Furosémide	Dysopyramide	0
84	58	1,25	0,17	3,07	2,6	0	0	0
85	67	1,25	0,17	2,6	0,77	0	0	0
86	53	1	0,14	2,7	2,8	Furosémide	0	0
87	57	1,75	0,25	4,38	2,81	0	0	0
88	50	1,25	0,17	3,57	3,2	0	0	0
89	62	1	0,14	2,3	2,7	0	Amiodarone	0
90	95	1	0,14	1,47	2,88	Furosémide	0	0

91	44	1,5	0,21	4,8	1,92	Furosémide + Spiron.	0	0
92	58	1,75	0,21	4,3	1,3	Furosémide + Amiloride	0	0
93	55	1,25	0,17	3,2	1,66	0	0	0
94	65	1,75	0,21	3,84	2,2	0	0	0
95	70	1,75	0,25	3,57	1,3	0	0	0
96	60	1,25	0,17	2,9	2,3	Spiron. + Altizide	0	0
97	51	1,75	0,25	4,9	2,56	0	0	0
98	53	1,75	0,25	4,7	2,17	Furosémide + Spiron.	0	0
99	53	0,75	0,11	2,02	1,4	0	0	0
100	53	1	0,14	2,7	2	0	0	0
101	53	1,75	0,25	4,7	1,8	0	0	0
102	47	1,25	0,17	3,6	2,6	0	0	0
103	42	1,25	0,17	4,04	1,7	Furosémide	0	0
104	42	1,25	0,17	4,04	2,04	Furosémide	0	0
105	60	1,25	0,17	2,8	2,94	Furosémide	Amiodarone	
106	64	1,75	0,25	3,9	2,68	Furosémide	0	0

- Le groupe C est constitué de 10 observations (observations 107 à 116). Il réunit les patients porteurs d'un stimulateur chez lesquels aucun signe ECG et/ou clinique ne permet de suspecter une intoxication. Ces malades ne peuvent cependant être considérés comme témoins puisque seul un rythme ectopique rapide ou une hyperexcitabilité ventriculaire pourrait traduire la toxicité digitalique. Les caractéristiques de ce groupe sont exposées dans les tableaux VII - VIII - IX.

- Enfin, le groupe D se compose de 14 Observations (observations 117 à 130) qui font l'objet des tableaux X - XI - XII. Les données initiales incitaient à les classer comme d'authentiques intoxications digitalique. Cependant, l'absence de régression des anomalies rythmiques après arrêt prolongé des digitaliques, ne permet pas de retenir leur responsabilité dans la genèse des arythmies.

TABLEAU VII - GROUPE C

DIFFERENTES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, ANAMNESTIQUES, CLINIQUES ET ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

N°	NOM	SEXE	AGE	POIDS	CARDIOPATHIE	STADE	PATHOLOGIE	MOTIF
						I.C.	ASSOCIEE	ADMISSION
107	ROC. M. A.	F	81	94	HTA	III	-	BAV+I.C.
108	MAU. J.	F	80	55	Dég.	IV	-	BAV+I.C.
109	OCT. C.	M	80	55	Isch.	II	-	Angor
110	BRU. L.	M	81	57	Isch.	IV	-	I.C.
111	GUY. H.	M	88	51	Dég.	III	-	Stim.
112	EYM. E.	M	89	60	Dég.	II	-	BAV
113	BRU. L.	M	81	57	Isch.	II	-	BAV
114	VEY. A.	F	83	51	Dég.	III	-	
115	FIA. J.	F	80	44	Dég.	III	-	I.C.
116	PER. A.	M	83	79	Dég.	IV	-	I.C.

TABEAU VIII - GROUPE C

CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES ET TAUX SERIQUE DES DIGITALIQUES

N°	TAUX SERIQUE	UREE	CREAT.	Mg ⁺⁺	Ca ⁺⁺	K ⁺	Na ⁺	Pa O ₂	pH	PHOSPH. ALCAL.	BILIRU- BINE	BSP
	nmol/l	mmol/l	umol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mm Hg		UI/l	mmol/l	K ₁ %
		3,5-5	55-115	0,65-1	2,2-2,6	3,5-5	135-145	80-96	7,37-7,43	30-100	20	0,18-0,30
107	0,96	9	100	0,92	2,3	4,6	142	61	7,36	42	13	-
108	1,3	5,3	110	0,90	2,2	4,5	145	65	7,45	35	7,6	0,23
109	43	7,6	145	0,96	2,2	4,3	143	71	7,46	115	10	0,19
110	37,7	8,3	145	0,78	2,2	4,3	143	96	7,50	55	19	-
111	61	6,6	130	0,90	2,2	5,2	142	-	-	134	11	-
112	40,3	9,96	115	0,94	2,3	4,8	146	-	-	37	12	-
113	16,2	9,4	140	0,80	2	4,3	140	60,5	7,47	62	23	-
114	22	4,9	120	0,9	2,2	4,6	140	80	7,48	40	13	-
115	28	9,6	105	0,9	2,2	4,5	142	63	7,43	62	11	0,3
116	49	5,5	158	0,62	2,3	4,2	136	56	7,46	84	10	0,10

TABLEAU IX - GROUPE C

CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT DIGITALIQUE ET DES TRAITEMENTS ASSOCIES

N°	POIDS	DOSE HEBDOMADAIRE mg	DOSE QUOTIDIENNE mg	DOSE QUOTIDIENNE µg	TAUX SERIQUE	TRAITEMENT DIURETIQUE	TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE	TRAITEMENT HYPOTENSEUR
107	94	1,75	0,25	2,65	0,96	0	0	0
108	55	1,5	0,21	3,89	1,3	Furosémide	0	0
109	55	1,2	0,17	3,1	43	Furosémide	Amiodarone	0
110	57	1,6	0,22	4	37,7	Furosémide	0	0
111	51	1	0,14	2,8	61	Furosémide	0	0
112	60	1,6	0,22	3,8	40,3	Furosémide	0	0
113	57	1,6	0,22	3,8	16,2	Furosémide	0	0
114	51	0,8	0,11	2,15	22	0	0	0
115	44	1,6	0,22	5	28	Furosémide	Amiodarone	0
116	79	2,4	0,34	4,3	49	Acide Etha- crinique	0	0

TABLEAU X - GROUPE D

DIFFÉRENTES CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, ANAMNÉSTIQUES, CLINIQUES ET ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES

N°	NOM	SEXE	AGE	POIDS	CARDIO- PATHIE	STADE I.C.	PATHOLOGIE ASSOCIÉE	ARYTHMIE PRÉ- EXISTANTE	MOTIF ADMISSION DIGESTIFS	SIGNES	ECG
117	FAY. L.	M	81	72	Dég.	III	0	AC/FA	I.C.	0	AC lente
118	MAS. M.	F	72	41	Valv.	IV	Ins. Resp.	AC/FA	I.C.	0	ESV
119	PAN. A.	M	71	60	Isch.	IV	Ins. Resp.	AC/FA	DI. Th.	0	ESV
120	ASA. E.	F	71	70	Dég.	II	0	AC/FA	Angor	An. DI.	ESV
121	VAL. M.	F	71	60	Dég.	II	Ins. Thyr.	AC/FA	Int. Digi.	An. DI.	AC lente
122	LAF. R.	F	84	40	Dég.	III	AVC	0	TSA+Angor	An.	TSA
123	HER. I.	F	68	74	Isch.	IV	Diabète	0	Angor	0	ESV
124	LAR. R.	F	79	47	Valv.	IV	0	0	I.C.	0	TSA+Big.
125	DES. C.	F	79	69	HTA	II	0	AC/FA	DI. Th.	An.	AC lente + ESV
126	DUP. L.	M	79	71	Valv.	IV	0	0	Angor	0	TSA
127	DEF. ML.	F	77	44	Isch.	IV	AVC	0	I.C.	0	ESV
128	BAL. ML.	F	72	50	HTA	II	0	AC/FA	Hématurie	0	AC lente
129	DUP. F.	M	83	49	Dég.	IV	AVC	Pile	I.C.	0	TSA
130	GRA. F.	M	79	67	Isch.	III	0	0	I.C.	0	TJ

CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES ET TAUX SERIQUE DES DIGITALIQUES

N°	TAUX SERIQUE	UREE	CREAT.	Mg ⁺⁺	Ca ⁺⁺	K ⁺	Na ⁺	Pa O ₂	pH	PHOSPH. ALCAL.	BILIRU- BINE	BSP
	mmol/l	mmol/l	umol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mm Hg		UI/l	mmol/l	K ₁ %
	3,5-5		55-115	0,65-1	2,2-2,6	3,5-5	135-145	80-96	7,37-7,43	30-100	20	0,18-0,30
117	25	7,47	167	0,9	2,15	4,6	144	-	-	80	8	0,14
118	27	10,6	110	0,88	2,2	4,9	143	40	7,35	150	14	0,08
119	22,2	7,6	115	0,85	2,3	4,1	137	58	7,42	53	19	-
120	28,6	5,6	100	0,76	2,5	3,6	147	-	-	61	20	-
121	29	4,1	82	0,9	2,5	4,5	145	-	-	59	12	0,25
122	26	26,5	125	0,69	2,1	4,1	143	49	7,45	43	28	-
123	27		165	0,82	2,5	4,5	139	74	7,37	-	-	-
124	2,3	12,9	150	0,94	2,2	4	113	68	7,41	48	25	0,12
125	2,24	8,3	120	0,9	2,3	3,9	141	60	7,39	95	15	-
126	1,65	9,29	130	0,98	2,5	4,6	148	88	7,40	49	10	0,19
127	1,7	18,5	150	0,98	2,27	4,5	146	84	7,50	65	28	0,16
128	2,3	8,3	120	0,67	2,5	3,8	141	-	-	76	17	-
129	1,3	8,6	123	0,98	2,3	3,6	140	55	7,30	108	24	-
130	1,6	9,9	140	0,90	2,3	3,9	139	-	-	60	25	-

TABLEAU XII - GROUPE D

CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT DIGITALIQUE ET DES TRAITEMENTS ASSOCIES

N°	POIDS	DOSE	DOSE	TAUX SERIQUE	TRAITEMENT DIURETIQUE	TRAITEMENT ANTIARYTHMIQUE	TRAITEMENT HYPOTENSEUR
		HEBDOMADAIRE	QUOTIDIENNE				
		mg	mg				
			ug				
117	72	1	0,14	25	Furosémide	0	0
118	41	0,8	0,11	27	Furosémide	0	0
119	60	1,4	0,2	22	Furosémide	0	0
120	70	1,2	0,17	28,6	Spiro. + Altizide	0	0
121	60	1,4	0,2	29	0	Quinidine	0
122	40	1,2	0,17	26	0	0	0
123	74	2,4	0,34	27	Furosémide + Amiloride	0	0
124	47	1,75	0,25	2,3	Furosémide + Spiro.	0	0
125	69	1,25	0,17	2,24	Furosémide	0	Méthyl-Dopa
126	71	1,25	0,17	1,65	Altizide + Spiro.	0	0
127	44	1,25	0,17	1,7	Furosémide	0	0
128	50	1,5	0,21	2,3	Furosémide	0	0
129	67	1,25	0,17	1,6	0	0	0
130	49	2	0,28	1,35	0	0	0

COMMENTAIRES

Dans ce chapitre, seront successivement envisagées:

1°)- L'analyse des principaux paramètres étiologiques, cliniques, électrocardiographiques et biologiques, caractérisant l'intoxication digitalique chez nos patients; à propos de chacun d'entre eux, nous tenterons d'établir une comparaison avec les mêmes paramètres recueillis d'une part dans notre groupe de sujets témoins, d'autre part, avec ceux colligés dans différentes études de la littérature. Ce travail a pour but de mieux cerner les caractères de l'intoxication digitalique telle qu'elle apparaît chez nos patients et d'en faciliter si possible le diagnostic et la prévention.

2°)- L'étude des résultats des mesures du taux sérique des digitaliques. Toujours par comparaison avec ceux du groupe des témoins et ceux du groupe des "suspects" et à la lumière des données de la littérature, nous tenterons d'apprécier l'apport de cet examen en discutant sa valeur diagnostique, pronostique et préventive.

I - CARACTERISTIQUES DE L'INTOXICATION :

A/ - Facteurs étiologiques :

1° - Fréquence :

L'application des critères définis dans le chapitre traitant du protocole d'étude, permet de porter le diagnostic de toxicité digitalique chez 39 des 84 patients faisant l'objet d'une mesure du taux sérique à l'occasion de leur admission dans le service.

Des 48 malades recevant de l'Acétyl - Digitoxine, 22 (46 %) répondent aux critères d'intoxication; ceux ci sont également présents chez 17 des 36 patients (47 %) traités par la Digoxine.

Au total, 46,5 % des patients hospitalisés retenus présentent des stigmates d'intoxication. Ce chiffre apparait nettement supérieur à ceux rencontrés dans la littérature et dont les plus importants sont réunis dans le tableau XIII.

Ces travaux s'accordent pour situer entre 6 et 23 % le pourcentage des patients intoxiqués parmi l'ensemble des malades traités admis à l' Hôpital.

AUTEURS	ANNEE	NOMBRE DE PATIENTS TRAITES	INTOXI CATION		DIGITALIQUE
			n	%	
SHAPIRO et et Coll. (113)	1968	411	75	18,4	Digoxine
HURWITZ et WADE (12)	1969	192	38	19,8	Digoxine
BELLER et Coll. (6)	1971	134	34	23	Digoxine Digitoxine
EVERED et CHAPMANN (48)	1971	108	22	21,6	Digoxine
HOWARD (71)	1973	86	13	15	Digoxine
CARRUTHERS (22)	1974	101	13	12,9	Digoxine
STORSTEIN et Coll. (125)	1977	649	39	5,8	Digitoxine

T A B L E A U XIII

Fréquence de l'Intoxication Digitalique

Diverses causes peuvent contribuer à expliquer une telle différence :

1°)- La vocation du service d'accueil :

- Il s'agit ici d'un service d'urgences médicales à orientation cardiologique. Les patients admis subissent de ce fait un triage qui aboutit d'une part à sélectionner les plus sévèrement atteints, d'autre part, ceux affectés de troubles rythmiques graves, donc au total les plus susceptibles de présenter une intoxication digitale.

- Par ailleurs, quelques malades répondant aux critères initiaux d'inclusion ont quitté rapidement le service du fait de la bénignité du motif d'admission et n'ont pas été pris en compte dans l'enquête.

2°)- Le choix du critère d'âge :

Les patients de plus de 65 ans, sont seuls étudiés, hors ils représentent classiquement une population particulièrement sensible aux effets du tonicardiaque.

Compte tenu de ces remarques, il apparaît impossible de comparer notre fréquence d'intoxication à celle relevée dans la littérature. Il n'en demeure pas moins que le nombre d'observations recueillies en 8 mois représente 4 % de la totalité des admissions pendant cette même période. Il convient donc d'insister sur le caractère non exceptionnel de cette pathologie iatrogène.

2°)- Sexe et Age :

Le tableau suivant indique la répartition selon le sexe et la nature du traitement des malades intoxiqués et des témoins.

SEXE	ACETYL-DIGITOXINE		DIGOXINE	
	Intoxications - Témoins		Intoxications - Témoins	
M	12	20	7	15
F	10	17	10	15
TOTAL	22	37	17	30

La répartition en fonction du sexe apparaît donc homogène quelque soit la variable considérée. Cette constatation rejoint celle de la plupart des auteurs.

Il en est bien entendu différemment en ce qui concerne les âges moyens, ce travail ne considérant que les patients de plus de 65 ans. Les résultats pour le groupe des intoxications et pour celui des témoins apparaissent en fonction du sexe et de la nature du traitement dans le tableau suivant :

SEXE	ACETYL-DIGITOXINE		DIGOXINE	
	Intoxications - Témoins		Intoxications - Témoins	
M	73,8 ans	67,4	78,5 ans	74,9
F	75,7	75,12	82,6	82,12
TOTAL	74,7	71,2	80,5	78,5

Il est curieux de constater que dans cette population de sujets âgés la moyenne d'âge des patients recevant de la Digoxine est sensiblement plus élevée que celle des patients soumis à un traitement à l'Acétyl-Digitoxine.

Par ailleurs, la moyenne d'âge de la population féminine est discrètement plus élevée que celle du groupe des patients masculins, ce qui est conforme à la répartition selon le sexe de la population générale pour cette tranche d'âge.

3°)- Nature et stade évolutif de la cardiopathie:

a)- Type étiologique :

Les deux tableaux ci dessous permettent l'étude de la distribution dans chacun des deux groupes des différents types étiologiques des cardiopathies.

L'âge de nos patients et l'absence dans la plupart des publications de l'étiologie dégénérative nous paraissent deux arguments suffisants pour réunir au sous groupe qualité d'ischémique, les cardiopathies dégénératives.

- GROUPE DES MALADES INTOXIQUES :

	DIGOXINE	ACETYL-DIGITOXINE	TOTAL
ISCHEMIQUES	13	10	23 (58 %)
HTA	1	6	7 (17 %)
VALVULAIRES	2	4	6 (15 %)
AUTRES	1	2	3 (8 %)

- GROUPE DES MALADES TEMOINS :

	DIGOXINE	ACETYL-DIGITOXINE	TOTAL
ISCHEMIQUES	16	21	37 (55 %)
HTA	4	9	13 (34 %)
VALVULAIRES	6	5	11 (16 %)
AUTRES	4	2	6 (8 %)

L'examen comparatif des tableaux précédents montre qu'il n'existe pas de différence dans la répartition des divers types de cardiopathie rencontrés. La prédominance des myocardiopathies ischémiques observées respectivement dans 58 et 55 % des cas, est normale dans cette tranche d'âge. Les myocardiopathies artérielles ou valvulaires se partagent à chaque fois la presque totalité des autres étiologies. Une telle répartition se retrouve sans modification sensible dans la plupart des séries publiées.

b)- Stade fonctionnel de la cardiopathie:

Son étude ne met en lumière aucune différence que l'on compare le groupe des intoxications au groupe témoin ou dans un même groupe la nature du traitement. Ainsi les cardiopathies classées au stade III et IV, constituent 74 % du groupe A et 68 % du groupe B.

BELLER et Coll. (6) puis CHICHE et Coll. (26) mentionnent un pourcentage similaire chez leurs patients intoxiqués, respectivement 74 et 63 %. Cependant, leur groupe témoin n'en comporte qu'une plus faible proportion qui de moitié pour BELLER s'abaisse au 1/4 pour CHICHE.

L'incidence du mode de recrutement est vraisemblablement importante pour expliquer cette différence entre nos résultats et ceux des séries mentionnées. Il faut rappeler que les malades sont admis dans un service d'urgences médicales et non de soins lents.

D'autre part, l'appréciation du stade évolutif, est toujours difficile fonction du patient comme de l'investigateur.

c)- Arythmie préexistante :

Un fait mérite d'être remarqué. Les cardiopathies s'accompagnant d'une fibrillation auriculaire préexistante aux symptômes justifiant l'admission, sont deux fois plus nombreuses chez les sujets intoxiqués que chez les sujets témoins. Elles représentent 41 % des cas d'intoxication et 22 % des cas témoins. Cette constatation est également

soulignée par BELLER (6) qui observe 68 % de fibrillation auriculaire préexistante dans son groupe d'intoxications contre 32 % dans son groupe témoin.

La répartition de ces cardiopathies arythmiques en fonction du traitement, est parfaitement superposable dans chacun de nos groupes.

4°)- Le traitement digitalique :

Les modalités de prescription des digitaliques sont très variables. La dose quotidienne mais également la répartition hebdomadaire des prises médicamenteuses sont très diverses d'un malade à l'autre. Certains patients reçoivent ainsi leur médication un jour sur deux, d'autres, 5 ou 6 jours sur 7, d'autres enfin, chaque jour. Afin d'éliminer l'incidence de ces modalités nous ne ferons état pour faciliter les comparaisons que de la dose quotidienne calculée comme étant le 7ème de la dose hebdomadaire totale et exprimée en mg/24H. Seront comparés dans ce chapitre, les résultats obtenus dans les groupes A et B mais également ceux du groupe D qui correspond aux suspicions d'intoxication ultérieurement non confirmée. Ces résultats sont exposés dans le tableau suivant qui fait état pour chaque sous groupe des valeurs moyennes et des extrêmes.

DOSE QUOTIDIENNE mg/24H.	GROUPE A	GROUPE B	GROUPE D
ACETYL DIGITOXINE	0,27 ± 0,2 0,05 à 0,34	0,18 ± 0,07 0,05 à 0,34	0,19 ± 0,07 0,11 à 0,2
DIGOXINE	0,27 ± 0,13 0,14 à 0,75	0,18 ± 0,05 0,05 à 0,25	0,22 ± 0,06 0,17 à 0,28

Dans ce tableau, la posologie est exprimée indépendemment du poids du malade. Hors, comme nous l'avons vu, la pharmacocinétique et l'efficacité thérapeutique dépendent pour une part importante de la relation entre la dose des médicaments et le poids corporel du malade.

Le poids moyen des patients étudiés dans chaque groupe et en fonction des sous groupes thérapeutiques est rapporté dans le tableau suivant :

POIDS MOYEN (Kg)	GROUPE A	GROUPE B	GROUPE D
ACETYL DIGITOXINE	62,2 ± 11	67,7 ± 14,4	59 ± 14
DIGOXINE	60,5 ± 14,3	57,3 ± 11,4	56,7 ± 12

Enfin, si l'on rapporte la dose exprimée en mg/24H. au poids du patient, on obtient pour chacun des groupes considérés, les valeurs suivantes :

DOSE QUOTIDIENNE γ /Kg/24H.	GROUPE A	GROUPE B	GROUPE D
ACETYL DIGITOXINE	3,66 $\pm$ 1,79	2,82 $\pm$ 1,23	3,2 $\pm$ 0,9
DIGOXINE	4,54 $\pm$ 1,79	3,40 $\pm$ 1,04	3,8 $\pm$ 1,13

L'analyse de ce tableau , montre . que les doses moyennes des groupe A et B sont significativement différentes ($p < 0,05$) quelque soit le médicament utilisé, ce qui est loin d'apparaître aussi net dans la pratique quotidienne. Cependant, il n'est pas certain que la connaissance de la dose administrée ait une valeur diagnostique supérieure lorsque celle ci est exprimée en γ /Kg/24H. plutôt qu'en mg/24H.

Cette affirmation doit cependant être nuancée. En effet, en se référant aux tableaux précédents on peut admettre que le patient témoin "standard" de notre travail, (donc digitalisé mais ne présentant aucun symptôme de toxicité), pèserait 60 Kg et recevrait une dose quotidienne $< 0,20$ mg d'Acétyl-Digitoxine et à 0,25 mg de Digoxine. Rapportée au poids corporel, la posologie quotidienne serait donc :

- 3,3 /Kg/24H. pour l'Acétyl -
Digitoxine;

- 4,16 /Kg/24H. pour la Digoxine.

En considérant cette posologie comme une limite au delà de laquelle, les patients sont suspects d'intoxication, la répartition de ces derniers varie dans les groupes A et B selon que l'on exprime la posologie limite rapportée ou non au poids corporel.

Ainsi, en utilisant comme référence la dose exprimée en mg/24H., seuls 12 des 39 patients réellement intoxiqués, reçoivent une thérapeutique "excessive". Inversement, 19 des 67 malades du groupe B seraient à tort considérés comme potentiellement intoxiqués ce que laisse apparaître le tableau suivant :

"SURDOSAGES"	GROUPE A	GROUPE B	GROUPE D
ACETYL DIGITOXINE	8/22 36 %	19/37 51 %	1/7 14 %
DIGOXINE	4/17 23 %	0/30 0 %	1/7 14 %
TOTAL	12/39 30 %	19/67 28 %	2/14 14 %

De plus, il est aisé de constater qu'en se limitant au sous groupe traitant par l'Acétyl-Digito - xine, l'application de ce critère laisserait échapper 64 % d'intoxications et ferait suspecter à tort 51 % des patients témoins indemnes de toute intoxication.

Par contre, si l'on utilise la même posologie rapportée au poids corporel, la sensibilité du critère s'accroît. Le tableau suivant qui pour chaque groupe rapporte le nombre de patients dont la dose est supérieure à celle fixée comme limite illustre bien ce fait.

"SURDOSAGES"	GROUPE A		GROUPE B		GROUPE D	
ACETYL DIGITOXINE	12	54 %	9	24 %	2	14 %
DIGOXINE	9	53 %	5	16 %	2	14 %
TOTAL	21	54 %	14	21	14	14 %

Quelle que soit la médication utilisée, il existerait donc un plus grand nombre de patients "surdosés" dans le groupe des intoxications que chez les témoins (54 % contre 21 %). Surtout l'on assiste à l'inversion des données concernant les patients soumis à l'Acétyl-Digito - xine dont le sous groupe d'intoxications comporterait alors 54 % de "surdosages" contre 24 % dans le sous groupe des témoins.

Cette différence de sensibilité, s'explique aisément si l'on tient compte de la pharmacologie de la Digitoxine qui, liposoluble, se fixe sur le tissu adipeux. Sa posologie doit donc être certes augmentée chez l'obèse, mais aussi diminuée chez le sujet maigre, le poids réel du malade constituant un bon critère. Ces variations ne sont pas retrouvées avec la Digoxine peut liposoluble.

Ces calculs sont certes théoriques, et le choix de la posologie seuil est arbitraire. Il possède cependant le mérite de démontrer combien il est difficile d'apprécier le risque que comporte une posologie standardisée. Le plus souvent, en pratique quotidienne, la dose hebdomadaire administrée, et son rythme de prescription dépendent de considérations empiriques variables selon le prescripteur. En l'absence de règles thérapeutiques, formelles, il est permis d'imaginer que le respect d'une dose hebdomadaire adaptée au poids corporel permettra une meilleure prévention des accidents toxiques. Cette remarque s'applique essentiellement au traitement par la Digitoxine ou son dérivé acétylé.

STORSTEIN (124) aboutit à une constatation semblable chez ses patients de poids moyen comparable à ceux de notre étude. Il n'observe que 5,8 % d'intoxication parmi la population digitalisée admise à l'Hôpital alors que ses critères de toxicité sont moins strictes. Il explique ce pourcentage réduit par la posologie quotidienne faible utilisée dans son pays et de plus systématiquement réduite au delà de 60 ans, et en cas de poids inférieur à 60 Kg.

5°)- Les traitements associés :

Ne seront étudiés dans ce cadre que les traitement susceptibles de favoriser la survenue des signes électrocardiographiques de toxicité digitalique ou d'occasionner par eux même des accidents rythmiques compatibles avec ce diagnostic.

a)- Les diurétiques :

Leur utilisation est extrêmement fréquente, comme le suggèrent les données suivantes :

	GROUPE A		GROUPE B		GROUPE D	
ACETYL DIGITOXINE	20	90 %	25	67 %	5	71 %
DIGOXINE	17	94 %	15	50 %	5	71 %
TOTAL	37	95 %	40	60 %	10	71 %

Nombre de patients recevant un traitement diurétique.

La gravité de la condition cardiaque des malades admis explique volontiers ce fait. Cependant, s'ils participent presque dans chaque cas, au traitement des malades du groupe A, ils n'interviennent que chez deux malades témoins sur trois, et dans une proportion identique dans le groupe des suspects. Cette constatation paraît corroborer l'opinion généralement admise qui accorde aux diurétiques, une large part de responsabilité dans la génése des troubles rythmiques d'origine digitalique. Par ailleurs, confirmant ce caractère favorisant, divers auteurs montrent que la fréquence globale de l'intoxication digitalique s'est notablement accrue depuis l'apparition et l'usage régulier des diurétiques (78, 43).

Dans notre travail, le furosémide est presque seul en cause. Sa prescription est associée à celle d'un diurétique d'épargne potassique chez 21 patients appartenant :

- 5 fois au groupe A
- 13 fois au groupe B
- 3 fois au groupe D.

b)- Les anti arythmiques :

Un traitement anti arythmique est associé aux digitaliques à 18 reprises; il s'agit :

- 8 fois d'observations du
groupe A;
- 9 fois, d'observations du
groupe B;
- 1 fois, d'observations du
groupe D.

Les médications utilisées se répartissent en :

- Amiodarone : 12 fois
- Aprindine : 1 fois
- Dysopyramide : 3 fois
- Quinidine : 2 fois.

Une seule observation fait état de l'association de deux anti arythmiques (Amiodarone + Dysopyramide).

La Quinidine, qui favorise l'élévation de la digoxinémie et accroît ainsi la fréquence de l'intoxication digitalique (122, 138), probablement en déplaçant la Digoxine de son site de fixation myocardique, n'est utilisée chez aucun de nos malades intoxiqués.

c)- Les anti hypertenseurs :

Ils ne sont retrouvés que sept fois dans le traitement des 39 patients du groupe A; ils se répartissent en :

* Dans le groupe A :

- Clonidine 4 fois
- Alpha-méthyl-dopa 1 fois
- Prazosine 1 fois
- Aténolol 1 fois.

* Dans le groupe B :

- Clonidine 3 cas
- Prazosine 1 cas.

* Dans le groupe D :

- Alpha-méthyl-dopa 1 cas.

Seule la Clonidine par son action vago tonique, peut occasionner des modifications de la symptomatologie électrocardiographique (26).

B/ - Signes digestifs :

Seuls de tous les signes cliniques capables de traduire l'intoxication digitalique, et pour des raisons antérieurement précisées, seront étudiées ici les manifestations digestives.

1°)- Nature et répartition :

Elles sont présentes chez 21 des 39 malades intoxiqués, soit dans 53,8 % des observations.

La nature du trouble digestif est la suivante :

- anorexie 21 cas
- vomissements 13 cas
- douleurs 2 cas
- diarrhée 1 cas.

L'anorexie est donc retrouvée chez tous les patients souffrants de désordres digestifs, elle en représente le symptôme unique, 7 fois.

Le tableau suivant précise ces données :

GROUPE A (n = 39)	ANOREXIE	VOMISSEMENTS	DOULEURS	DIARRHEES
ACETYL DIGITOXINE (n = 22)	14	8	2	1
DIGOXINE (n = 17)	7	5	0	0
TOTAL	21/21	13/21	2/21	1/21

Il ressort de l'étude de ces données que la nature du digitalique utilisé, semble influencer chacun de ces paramètres.

* Des 22 patients recevant de l'Acétyl-Digitoxine 14 soit 63 % manifestent des troubles digestifs contre seulement 7 des 17 malades soumis à l'administration de Digoxine (40 %).

* Par ailleurs, les malades intoxiqués par l'Acétyl-Digitoxine, présentent au total, 25 manifestations digestives soit en moyenne, plus de un symptôme par malade. La Digoxine n'en induit que 12 chez les 17 patients dont elle occasionne l'intoxication.

L'Acétyl-Digitoxine paraît donc entraîner une intolérance digestive plus fréquente et de symptomatologie plus riche que la Digoxine.

L'anorexie est mentionnée dans 54 % des observations du groupe A toutes thérapeutiques confondues. Cette fréquence est comparable à celle observée par BELLER (61 %) dont les 2/3 des patients reçoivent de la Digoxine. Par contre, l'utilisation exclusive de Digitoxine n'entraîne l'apparition de ce symptôme que chez 20 % des sujets intoxiqués appartenant à l'étude de STORSTEIN (124) alors qu'il affecte 63 % de nos patients intoxiqués par cette même médication. Une telle disparité semble difficilement explicable; Cependant, la comparaison des valeurs moyennes de digitoxinémie, qui de 35,8 dans la série de l'auteur norvégien atteint 58,3 nmol/l. dans la notre, conduit à mettre en cause, l'"intensité " de l'intoxication.

2°)- Signes digestifs et taux sériques :

La répartition des taux sériques en fonction de la présence ou de l'absence de signe digestif est exposée dans le tableau ci après qui mentionne à titre de comparaison, le taux moyen observé chez les patients décédés:

MOYENNE DES TAUX SÉRIQUES (mmol/l)	ACETYL - DIGITOXINE	DIGOXINE
GLOBALE	58,3 (n = 22)	4,14 (n = 17)
AVEC TROUBLES DIGESTIFS	62,8 (n = 13)	4,9 (n = 7)
SANS TROUBLES DIGESTIFS	50,3 (n = 9)	3,61 (n = 10)
DECES	57,3 (n = 6)	4,4 (n = 4)

L'atteinte digestive coexiste avec un taux sérique de digitaliques significativement plus élevé (p 0,05) et témoigne aussi d'une plus grande sévérité de l'intoxication, ce fait paraît confirmer par l'analyse de l'évolution ultérieure des patients qui en sont atteints et que résume le tableau suivant :

	SIGNES DIGESTIFS PRESENTS		SIGNES DIGESTIFS ABSENTS	
EVOLUTION	ACETYL DIGITOXINE (n = 14)	DIGOXINE (n = 7)	ACETYL DIGITOXINE (n = 8)	DIGOXINE (n = 10)
FAVORABLE	8	5	8	8
DECES	6	2	0	2

L'évolution est donc léthale chez plus d'un tiers des malades présentant des signes digestifs (8/21). Il est à noter que tous les patients décédés lors d'une intoxication à l'Acétyl-Digitoxine étaient affectés de troubles digestifs.

C/ Signes électrocardiographiques :

A l'inverse des signes digestifs qui peuvent manquer, la présence d'au moins une arythmie figurant dans les critères d'inclusion du protocole est nécessaire pour considérer le patient comme affecté d'une intoxication. Cet impératif se justifie si l'on considère que c'est du trouble rythmique que dépend le pronostic vital comme le soulignent PUECH (103, CHUNCK (28), BISMUTH (12).

De ce fait, les 39 observations comportent toutes au moins un type d'arythmie, associé dans 21 cas à des troubles digestifs. L'étude de leur répartition fait l'objet du tableau suivant :

DYSRHYTHMIES	ACETYL-DIGITOXINE	DIGOXINE	TOTAL
ESV	7 (32 %)	5 (29 %)	12 (31 %)
BIGEMINISME VENTRICULAIRE	2 (9 %)	3 (17 %)	5 (13 %)
TV	2 (9 %)	1 (6 %)	3 (7 %)
TSA	4 (18 %)	4 (23 %)	8 (20 %)
TJNP	3 (14 %)	0	3 (7 %)
BSA	3 (14 %)	3 (17 %)	6 (15 %)
BLOC AV	9 (40 %)	6 (35 %)	15 (38 %)

L'hyperexcitabilité ventriculaire, présente dans la moitié de nos observations est également considérée par tous les auteurs comme la manifestation arythmique la plus fréquente des surdosages thérapeutiques. Elle est mentionnée dans 70 % des observations de BELLER (6), 50 % de celles de RULLIERE (107) et sa fréquence demeure pour CHICHE (27) et pour SINGH (114) respectivement de 43 et 38 %.

L'extrasystolie ventriculaire intermittente en est la traduction la plus habituelle, mais la moins spécifique. Dans 5 de nos observations, elle prend la forme d'un bigéminisme ventriculaire, considéré comme particulièrement évocateur de toxicité digitalique. (103) . De même des épisodes de tachycardie ventriculaire, s'observent chez trois de nos patients mais doivent chez deux d'entre eux, leur spécificité à leur association à des troubles de conduction auriculo-ventriculaire ou de l'excitabilité auriculaire. La tachycardie bidirectionnelle dont l'origine ventriculaire paraît démontrée, (103) et qui est considérée comme spécifique de l'intoxication digitalique, n'est pas retrouvée dans notre enquête.

Par leur fréquence, les anomalies de conduction auriculo ventriculaire s'inscrivent dans notre étude au second rang. Elles s'observent 15 fois (38 % des cas) et demeurent isolées dans 9 observations. Chez 6 patients, elles s'associent à une hyper excitabilité ventriculaire; La coexistence de ces deux anomalies possédant pour tous les auteurs, une orientation étiologique certaine. (6, 50, 91, 103).

* Aucun aspect de bloc auriculo ventriculaire du 2ème degré, n'a été recueilli et nous rappellerons que le choix de nos critères exclus le bloc auriculo ventriculaire du 1er degré, à la suite de BELLER (6).

* Chez 6 patients, dont 4 sont en fibrillation auriculaire, le bloc est total avec rythme d'échappement jonctionnel.

* Chez les 9 autres, l'anomalie de conduction se traduit par une fréquence ventriculaire lente sur fibrillation auriculaire. Un tel aspect est isolé trois fois et à trois reprises, associés à des manifestations d'hyperexcitabilité ventriculaire.

La tachysystolie auriculaire est considérée comme très suggestive d'intoxication digitalique (96, 103) depuis les travaux de LOWN et LEVINE (in 96) qui lui en attribuaient la responsabilité dans 78 % des cas. Une telle prépondérance a depuis été remise en cause (125). PUECH (103) considère toujours cette arythmie comme évocatrice et fréquente pour des intoxications digitaliques (10 à 20 % des cas). Nous l'avons observée à 8 reprises (20 % des cas). Elle demeure isolée une fois sur deux.

Le bloc sino auriculaire est classiquement peu fréquent dans le cadre des arythmies digitaliques. Mais le surdosage en tonicardiaque représente une étiologie importante de ce trouble particulièrement chez l'enfant. (28). Il figure dans 6 de nos observations (15 % des cas) et ne s'associe à une autre arythmie qu'une seule fois.

Les arythmies jonctionnelles sont actuellement considérées comme une manifestation fréquente de toxicité digitalique, puisque certains auteurs (28, 50) la considère comme aussi souvent présente que l'hyperexcitabilité ventriculaire. La forme la plus habituelle

est une tachycardie jonctionnelle non paroxystique qui figure dans trois de nos observations. Les rythmes jonctionnels passifs conséquence d'un bloc sino auriculaire ou d'un bloc auriculo ventriculaire sont présents 12 fois. Au total, la fréquence de l'arythmie jonctionnelle est donc de 38 % dans notre série.

L'analyse des anomalies électrocardiographiques, en fait ressortir le caractère fréquemment isolé. Ainsi dans 28 de nos observations, il n'existe qu'un seul type d'arythmie qui constitue le seul signe clinique de toxicité digitalique dans 17 cas. Cette remarque souligne la difficulté du diagnostic positif de l'intoxication compte tenu du caractère souvent peu spécifique de l'arythmie observée.

Le tableau suivant permet l'examen comparatif de la nature des arythmies enregistrées et des taux sériques moyens de digitaliques correspondant :

NATURE DE L'ARYHMIE	TAUX SERIQUE MOYEN (nmol/l.)	
	ACETYL-DIGITOXINE	DIGOXINE
BIGEMINISME VENTRICULAIRE	39,5 ± 3,5	
ESV	59,5 ± 16	4,18 ± 0,6
TSA	53,3 ± 10	5,2 ± 0,6
TJ	60 ± 16	
BLOC AURICULO-VENTRI LAIRE	63,2 ± 7	3,5 ± 0,7

D/ Motifs d'admission :

Bien qu'ultérieurement affirmée dans 39 observations l'hypothèse de l'intoxication digitalique n'est le motif de l'hospitalisation que dans un nombre restreint de cas. Les causes d'admission se répartissent de la manière suivante :

MOTIF D'ADMISSION	ACETYL-DIGITOXINE	DIGOXINE	TOTAL
INSUFFISANCE CARDIAQUE	5	6	11 (28 %)
DOULEUR THORACIQUE	4	2	6 (15 %)
TROUBLE RYTHMIQUE	2	2	4 (10 %)
TROUBLE DIGESTIF	3	1	4 (10 %)
INSUFFISANCE RESPIRA- TOIRE AIGUE	1	2	3 (7 %)
CHANGEMENT DE STIMU- LATEUR	1	1	2 (5 %)
PHLEBITE	1	1	2 (2,5%)
SYNCOPE	1	0	1 (2,5%)
HTA	0	1	1 (2,5%)
INSUFFISANCE RENALE	0	1	1 (2,5%)

Ainsi, l'admission peut être

secondaire à :

* une pathologie ne présentant dans quelques cas, aucun lien avec l'intoxication: phlébite , angor instable, poussée hypertensive

* une affection capable d'être tenue pour responsable de tout ou partie des symptômes de l'intoxication. Il en est ainsi des épisodes d'insuffisance respiratoire aigue au cours desquels les troubles rythmiques sont volontiers mis au compte des altérations de l'hématose. De même l'hyperexcitabilité ventriculaire des cardiopathies évoluées, est fréquemment imputée à l'intensité de la déchéance myocardique. (16 de nos 39 observations entre dans ce cadre). Chez ce type de malades, seul le dosage systématique des taux sériques permet de rapporter tout ou partie des symptômes à leur véritable origine et d'orienter ainsi la conduite thérapeutique.

* une symptomatologie bruyante mais dissociée ne traduisant qu'incomplètement l'intoxication en cours. Chez les uns, l'intensité des troubles digestifs oriente vers une pathologie autonome (Obs. 15 et 17) reléguant au second plan un éventuel incident rythmique. Chez les autres, au contraire, l'arythmie apparemment isolée, voire la panne authentique d'un stimulateur, semblent résumer le problème diagnostique (Obs. 14). Dans de telles observations, la prédominance d'une catégorie de symptômes atténue la valeur d'autres signes et contribue à méconnaître le diagnostic s'il n'est pas évoqué systématiquement.

* Seuls 4 patients, sont admis dans l'Unité pour suspicion d'intoxication. A chaque fois, la nature et l'association des arythmies, l'existence de troubles digestifs, et parfois le caractère franchement anormal de la prescription (Obs. 10) suggéreraient fortement le diagnostic. Il est à noter que trois des quatre patients sont décédés ce qui souligne le caractère souvent tardif du diagnostic et la gravité de l'intoxication digitalique.

E/ Evolution :

Elle ne prend en compte que les décès survenus dans les 15 jours suivants la date de l'hospitalisation. Le tableau ci dessous en détaille le nombre et l'étiologie:

DECES	ACETYL-DIGITOXINE	DIGOXINE	TOTAL
PAR INTOXICATION	4	2	6
AUTRES CAUSES	2	2	4
TOTAL	6	4	10

Une évolution léthale s'observe donc dix fois soit dans 25,6 % des cas. Elle mérite d'être discutée car si dans 6 cas l'intoxication doit être considérée comme responsable du décès, celui ci survenant au cours de manifestations dysrythmiques moins de 48 heures après l'admission, dans 4 observations, le décès n'intervient jamais avant le 10ème jour, après disparition des troubles rythmiques initiaux.

Dans 4 cas, le décès représente l'évolution ultime :

* d'une insuffisance respiratoire aigue	1 fois
* d'un coma d'origine vasculaire cérébrale	1 fois
* d'un choc cardiogénique	2 fois.

La fréquence réelle de la mortalité secondaire à l'intoxication digitalique est donc de 15,3 % chiffre comparable à ceux avancés par BELLER (6) et CHICHE (26), respectivement 18 % et 18 % 5.

Chez les patients soumis à l'Acétyl-Digitoxine, et décédés de l'intoxication, le taux sérique moyen est de 73,1 nmol/l. il est de 58 chez les autres. Dans le groupe soumis à la Digo - xine, les patients décédés de troubles rythmiques ont des taux sériques respectivement de 4,2 et 3,7 nmol/l.

Bien qu'un des éléments nécessaire au diagnostic de l'étiologie digitalique d'une arythmie, soit dans notre étude la régression des troubles rythmiques à l'arrêt du traitement, nous avons été conduits chez 3 patients à discuter secondairement l'implantation d'un stimulateur sentinelle définitif. Chez 2 d'entre eux, il s'agissait d'un bloc sino auriculaire, régressif. La mise en évidence par une exploration électro - physiologique de critères de dysfonction sinusale, suffisamment longtemps après interruption du digitalique, laisse penser que ce dernier n'avait fait en fait que révéler un trouble préexistant. Chez le 3ème patient, l'association d'une insuffisance cardiaque sévère et d'un bloc du 3ème degré, a paru justifier l'indication.

F/ CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES :

L'ensemble des résultats biochimiques a été colligé dans le tableau X IV. Il expose pour chacun des groupe A et B les valeurs moyennes de chaque paramètre et le résultat de leur comparaison statistique. Seront successivement envisagés les paramètres hydro électrolytiques puis gazométriques, enfin ceux témoignant des fonction hépatique et rénale :

1°)- Paramètres hydroélectrolytiques :

Plusieurs d'entre eux sont classiquement accusés de modifier la pharmacinétique des digitaliques. L'hypokaliémie, (21), les variations de la calcémie, et plus récemment l'hypomagnésémie (8) en représentent les principaux agents perturbateurs. Quelques auteurs signalent une action similaire de la natrémie qui diminuerait la fixation myocardique des digitaliques. Nous nous bornerons à l'étude de ces 4 paramètres, sans en rappeler le mécanisme d'action.

a)- La kaliémie :

Aucune différence significative n'est trouvée dans notre travail entre la kaliémie moyenne des intoxications et celle des témoins. Ce fait avait déjà été signalé par les études prospectives de BELLER (6), EVERED (48), LANDHAL (83) et STORSTEIN (124).

PARAMETRES	VALEURS NORMALES	GROUPE A	p	GROUPE B
Kaliémie	3,5 à 5 mmol/l.	4,39 ± 0,7	NS	4,3 ± 0,5
Magnésémie	0,6 à 1 mmol/l.	0,9 ± 11	NS	0,91 ± 0,10
Calcémie	2,2 à 2,6 mmol/l.	2,24 ± 0,14	**	2,33 ± 0,13
Natrémie	135 - 145 mmol/l.	141 ± 3,7	NS	140,5 ± 4,6
Pa O ₂	80 - 96 mm Hg	66 ± 15	*	72,3 ± 10
pH	7,37-7,43	7,43 ± 0,05	NS	7,42 ± 0,04
Urée	3,5 à 7,5 mmol/l.			
	ACETYL-DIGITOXINE	9,5 ± 8	NS	11,1 ± 6
	DIGOXINE	12,2 ± 6,9	NS	8,7 ± 5,2
Créatinine	55 - 115 umol/l.			
	ACETYL-DIGITOXINE	116,4 ± 37	NS	143 ± 66
	DIGOXINE	126,3 ± 43,9	NS	141,5 ± 73
Bilirubine	20 mmol/l.	16 ± 8	NS	14,5 ± 5
totale				
	ACETYL-DIGITOXINE	17,2 ± 9	NS	13,5 ± 5
	DIGOXINE	14,5 ± 7	NS	16,5 ± 7
Phosphatases alcalines	30 à 100 UI/l.	86 ± 34	NS	79 ± 28
	ACETYL-DIGITOXINE	83,8 ± 32	NS	81 ± 32
	DIGOXINE	90 ± 36	NS	77 ± 22

- TABLEAU XIV -

valeur moyenne des paramètres biochimiques

Si l'on fixe la valeur normale inférieure de la kaliémie à $3,5 \text{ mmol/l.}$, une seule observation parmi les 39 du groupe des intoxications, présente une hypokaliémie. Fait d'autant plus surprenant que 37 des 39 patients de ce groupe sont soumis à un traitement diurétique. Cette rareté est signalée par BELLER (6) qui ne retrouve cette anomalie que chez 18 % de ses intoxiqués. Paradoxalement, elle apparaît 6 fois sur 67 dans notre série témoin (8 % des cas). A la suite de ces constatations, il paraît délicat de confirmer l'opinion généralement admise selon laquelle les diurétiques faciliteraient les arythmies digitaliques par le biais d'une hypokaliémie.

L'hyperkaliémie définie comme une kaliémie supérieure à 5 mmol/l. est considérée par BISMUTH et Coll. (12) comme un facteur pronostique important dans des intoxications digitaliques aiguës, accidentelles ou volontaires. Elle n'est observée qu'une seule fois chez une patiente du groupe A affectée d'une insuffisance rénale sévère.

b)- La magnésémie :

SELLER (112), BELLER (8) puis JOUAHNOT (80) soulignent le rôle de l'hypomagnésémie dans la genèse des phénomènes d'intoxication digitalique. Le travail de STORSTEIN (124) semble confirmer ce rôle. La magnésémie est significativement plus basse dans groupe d'intoxication que dans celui des patients qui en sont indèmmes. Cette différence n'est pas retrouvée dans notre travail où aucun taux inférieur à $0,6 \text{ mmol/l.}$ n'est relevé. Par contre, il dépasse

1 mmol/l. chez 6 des 39 intoxiqués.

c)- La calcémie :

Le taux moyen de la calcémie des témoins est significativement différent de celui de la calcémie des intoxiqués. Mais toutes les valeurs restent incluses dans les limites de la normalité. L'absence de variations franches de ce paramètre, se retrouve dans toutes les enquêtes précédemment citées.

d)- La natrémie :

Aucune différence significative n'apparaît entre les groupes A et B. La sévérité et la fréquence de l'insuffisance cardiaque, des troubles de perfusion rénale qui en résultent, l'usage large des diurétiques, expliquent les grandes variations individuelles de la natrémie.

2°) - Paramètres gazométriques :

L'hypoxie et l'alcalose sont volontiers accusées d'accroître la sensibilité myocardique aux digitaliques. (5,7,14).

a)- La valeur moyenne de la P_{aO_2} apparaît dans notre travail significativement abaissée dans le lot des intoxications ($P < 0,05$) sans qu'il existe dans ce groupe une proportion nettement plus importante d'insuffisances cardiaques sévères.

b)- La valeur du pH est identique dans les lots A et B. Il est à noter qu'un pH supérieur à 7,43

(limite retenue par le Laboratoire) est observé chez 51 % des malades du groupe A (20 fois sur 39) et chez 33 % des patients du groupe B. La coexistence probable d'une alcalose respiratoire liée aux troubles hémodynamiques pulmonaires et métabolique secondaire au traitement diurétique peut rendre compte de ces élévations importantes du pH.

3°)- Fonctions hépatique et rénale :

Les taux d'urée et de créatinine sanguine représentent un moyen d'appréciation assez grossier de la fonction rénale. Ils ont cependant été étudiés car de réalisation aisée en particulier par le médecin traitant.

Les valeurs obtenues pour chacun de ces deux paramètres ne sont pas significativement différentes entre les groupes A et B, quelque soit la nature du digitalique employé. Cette similitude est également notée par STORSTEIN (124) dont les patients sont soumis à l'administration de Digitoxine. BELLER (6) dont les patients reçoivent de la Digo-xine observe au contraire une différence significative ($p = 0,02$) entre ces deux paramètres entre ses groupes témoins et intoxiqués. Elle est inférieure à 0,02 pour la créatinine et inférieure à 0,01 pour l'urée. Il faut remarquer que 54 % des patients du groupe A et 55 % des patients du groupe B présentent un taux d'urée sanguine supérieure à 8 mmol/l. qui paraît avant tout traduire la fréquence et l'importance des cardiopathies décompensées.

Quelle que soit la thérapeutique considérée, aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes pour le taux moyen de la bilirubine totale et pour celui des phosphatases alcalines.

G/ TAUX SÉRIQUES :

Comme décrit précédemment la mesure des taux sériques de digitalique est effectuée dans ce travail selon la méthode radio-immunologique. Tous les dosages sont réalisés dans le même laboratoire. Les résultats obtenus sont les suivants :

TAUX SÉRIQUES (mmol/l.)	GROUPE A (n = 39)	GROUPE B (n = 67)	GROUPE D (n = 14)
ACETYL DIGITOXINE	n = 22 $\bar{x}$ = 58,34 $\pm$ 13,7 EXTREMES 38 à 78	n = 37 $\bar{x}$ = 25,16 $\pm$ 11,26 EXTREMES 10 à 49	n = 7 $\bar{x}$ = 26,4 $\pm$ 2,3 EXTREMES 22 à 29
DIGOXINE	n = 17 $\bar{x}$ = 4,14 $\pm$ 1,03 EXTREMES 2,9 à 6,27	n = 30 $\bar{x}$ = 1,98 $\pm$ 0,7 EXTREMES 0,7 à 3,2	n = 7 $\bar{x}$ = 1,87 $\pm$ 0,4 EXTREMES 1,3 à 2,3

L'étude de ces résultats conduit à deux constatations :

- Existence d'une élévation significative des taux sériques de digitalique chez les patients intoxiqués par rapport au groupe témoin et au groupe suspect;

- Existence d'une zone importante de chevauchement entre les concentrations sériques dans chacun des trois groupes.

a)- Toutes les séries publiées font état de taux sériques significativement plus élevés en présence d'une intoxication. (6, 22, 26, 44, 48, 119, 124).

Les valeurs moyennes mesurées varient d'une étude à l'autre en fonction du caractère prospectif ou non de l'enquête , de la rigueur des critères de toxicité. (ECG seul - intoxication avec ou sans dysrythmie), et de la méthode de dosage employée. Ainsi BELLER (6) qui exige la présence de critères ECG très limitatifs, mentionne un taux moyen de $44,2 \text{ nmol/l} \pm 23$ pour 11 intoxications par la Digitoxine et de $26 \text{ nmol/l} \pm 14$ chez les témoins de ce groupe. Au cours des traitements par la Digoxine, le taux sérique moyen est de $2,94 \pm 2,04 \text{ nmol/l}$. chez les intoxiqués et de $1,28 \pm 0,64$ chez les témoins.

STORSTEIN (124) dont les critères d'admission sont moins stricts, admettant l'absence de signe, ECG obtient chez ces patients tous soumis à la Digitoxine, un taux sérique moyen de $35,8 \pm 15,6 \text{ nmol/l}$. en cas d'intoxication et de $20,8 \pm 9$ chez les témoins.

Enfin, CHICHE (26) pour ce même digitalique observe dans son groupe d'intoxications, un taux moyen de $59,28 \text{ nmol/l}$. alors qu'il n'est que de $33,02$ dans son lot témoin.

Nos résultats s'inscrivent donc entre ces extrêmes puisque nous observons :

- Pour l'Acétyl-Digitoxine : un taux moyen

de 58,3 nmol/l. chez les 22 patients intoxiqués. Les sujets indemnes de tout signe de toxicité et ceux chez qui l'évolution n'a pas confirmé l'étiologie digitalique de l'arythmie présentent des taux voisins et significativement différents des précédents. Ils sont respectivement de $25,16 \pm 11$ chez les témoins et de $26,4 \pm 2$ chez les suspects.

- Pour la Digoxine : Le taux moyen des intoxications est de $4,14 \pm 1$ nmol/l. chez les 17 sujets intoxiqués. Il diffère significativement du taux moyen des témoins ($1,98 \pm 0,7$) et de celui des suspects ($1,87 \pm 0,4$).

b)- Comme dans les séries précédemment publiées, l'existence d'une zone importante de chevauchement entre les taux sériques des différents groupes est retrouvée dans notre travail. DOHERTY (36) étudiant la signification des taux sériques de digitaliques, les répartit en 4 zones :

- traitement insuffisant;
- traitement correct;
- chevauchement;
- toxicité.

Si l'on applique à nos observations la même classification de façon à ce que le taux sérique le plus élevé du groupe témoin constitue la frontière entre zone de chevauchement et zone toxique et que le taux sérique le plus bas du groupe des intoxications limite les zones thérapeutiques et de chevauchement, on obtient les résultats

suivants : Les 2 tableaux ci après expriment le nombre de patients entrant dans chaque catégorie en fonction du digitale utilisé:

DIGITOXINEMIE :

	DIGITOXINEMIE nmol/l.	12	38	50
ZONE	SOUS DOSAGE	THERAPEUTIQUE	CHEVAUCHEMENT	TOXICITE
GROUPE A	0	0	7	15
GROUPE B	13	28	6	0
GROUPE D	0	7	0	0

DIGOXINEMIE :

	DIGOXINEMIE nmol/l.	0,6	2,9	3,2
	SOUS DOSAGE	THERAPEUTIQUE	CHEVAUCHEMENT	TOXICITE
GROUPE A	0	0	2	15
GROUPE B	0	28	2	0
GROUPE D	0	7	0	0

c)- Les malades regroupés dans la zone de chevauchement présentent des caractéristiques opposées justifiant leur répartition en deux sous groupes selon qu'ils appartiennent aux observations d'intoxications ou aux observations témoins.

- SOUS GROUPE A :

Il réunit les patients affectés d'un syndrome d'intoxication véritable coexistant avec un taux sérique bas des digitaliques. Il compte au total 9 malades dont 7 recevaient de l'Acétyl-Digtoxine, 2 de la Digoxine.

Aucun d'entre eux sauf celui qui présente le taux sérique le plus bas et qui est atteint d'insuffisance thyroïdienne n'est affecté d'un quelconque des troubles hydro électrolytiques ou d'une pathologie cardio pulmonaire susceptible d'expliquer une sensibilité particulière au traitement digitalique. (Kaliémie inférieure à 3,5 mEq/l.; magnésémie inférieure à 0,6 mmol/l.; calcémie supérieure à 2,6; cardiopathie ischémique aigue; insuffisance respiratoire aigue ...).

Le seul élément attestant la gravité de la condition cardiaque de ces malades est leur stade évolutif qui correspond toujours aux groupes III et IV de la N.Y.H.A..

- SOUS GROUPE B :

A l'inverse du précédent, il réunit les patients dont l'ECG ne comporte aucun signe de toxicité mais dont les taux sériques sont paradoxalement élevés. 8 malades constituent ce sous-groupe dont 6 sont soumis à l'Acétyl-Digitoxine, 2 à la Digoxine.

Cette constatation suggère une possible résistance à la toxicité digitalique.

Le mécanisme de cette dernière demeure obscur. Il est cependant possible d'avancer différentes hypothèses capables d'expliquer cette discordance :

+ erreur dans la chronologie du dosage.

Afin d'éviter que le taux sérique soit le reflet du pic témoignant de l'absorption per os de digitalique ou de celui lié à leur injection intra veineuse, il est fondamental de ne pratiquer le recueil de l'échantillon qu'au moins 8 heures après la dernière prise ou injection de digitalique. Cette précaution fait partie du protocole de notre étude qui, pour plus de sécurité ne prend pas en compte les observations de patients dont la gravité a imposé avant leur admission, l'administration de digitalique d'action rapide.

+ présence d'anomalies biologiques ou d'atteintes pathologiques atténuant la sensibilité aux digitaliques. Parmi nos patients chez lesquels, il n'existe en particulier ni hypocalcémie, ni hyperthyroïdie, une seule observation fait état d'une insuffisance rénale en hémodialyses chroniques.

+ Une hypothèse plus hasardeuse mais plus séduisante découle de l'étude d'une observation privilégiée de ce sous groupe (Obs. 70). Le malade en cause présentait un taux initial de 46,5 nmol/l. d'Acétyl-Digitoxine ayant entraîné la réduction de la posologie utilisée. Malgré cette précaution et en l'absence de dosage de contrôle il est ré-hospitalisé au deuxième mois d'évolution pour un tableau d'intoxication digitalique typique coexistant avec un taux sérique de 78 nmol/l. (Obs. 1).

Il faut rapprocher de cette observation celle d'une patiente appartenant au groupe témoin et dont le taux sérique initial se situait proche de la limite supérieure de la zone thérapeutique telle que nous l'avons précédemment définie. (Obs. 68). La patiente décède un mois plus tard d'intoxication digitalique authentifiée par un taux sérique à l'admission de 78 nmol/l. (Obs. 10) alors que la posologie des digitaliques n'avait pas subi de modification.

Ces deux observations imposent quelques commentaires :

+ un taux sérique situé dans la zone de chevauchement ou proche de celle ci peut correspondre à un véritable état de pré intoxication;

+ cet état correspond à l'absence de signes cliniques mais peut être pas à celle des signes ECG que des enregistrements continus de type HOLTER auraient peut être pu deceler.

+ La découverte d'un taux sérique élevé chez un patient apparemment indègne de troubles électriques peut témoigner quelque soit la durée de la digitalisation antérieure d'un état instable, et nécessite un contrôle par des dosages réguliers.

Au total, il semble donc que les patients de ce sous groupe se définissent comme représentant, une population à haut risque chez lesquels, une surveillance régulière clinique, électrocardiographique et biologique est nécessaire.

L'existence d'une zone de chevauchement a amené INGELFINGER (73) et WEINTRAUB (135) à critiquer la valeur diagnostique du taux sérique de digitalique qu'ils ne considèrent pas comme un test valable d'intoxication. Si cette opinion est justifiée en ce qui concerne les malades situés dans la zone de chevauchement, il convient cependant de la nuancer ainsi que le préconise DOHERTY (42). En effet, l'examen de nos résultats autorise les constatations suivantes :

* aucun de nos sujets témoins ne présente de taux sérique supérieur à 50 nmol/l. pour la Digitoxine et à 3, 2 pour la Digoxine. La découverte d'un taux dépassant ces valeurs, témoigne toujours d'une toxicité.

* aucun de nos sujets intoxiqués, ne présente de digitoxinémie inférieure à 38 nmol/l. et de digoxinémie inférieure à 2,9 nmol/l. Ces valeurs limites peuvent être considérées pour nos malades et pour le laboratoire de radio immunologie, comme déterminant les frontières entre zone thérapeutique et zone de risque potentiel d'intoxication.

La valeur de cette limite se trouve renforcée par l'étude du groupe D dont aucun patient suspecté à tort d'intoxication en raison d'arythmies potentiellement digitalique, ne présente de taux sérique dépassant 30 nmol/l. pour l'Acétyl-Digitoxine et 2,3 nmol/l. pour la Digoxine.

L'étude déjà consacrée précédemment à l'évolution des intoxications semblait conférer au taux sérique une signification pronostique. La moyenne des taux de l'une ou l'autre substance recueillie chez les patients décédés d'arythmie digitalique apparaissait sensiblement plus élevée que chez les patients évoluant favorablement. Mais ces comparaisons n'intéressent que de petits groupes de patients. Elles montrent qu'à taux sériques égaux et parfois très élevés, l'évolution peut être favorable (Obs. 1 et 14) ou léthale (Obs. 10 et 15).

En l'absence d'une plus grande série étudiée, il apparaît impossible d'accorder au taux sérique une valeur pronostique. Ce fait, est d'ailleurs confirmé par les études réalisées au cours de l'intoxication aiguë (1). Dans ce dernier cas, la connaissance d'un taux sérique élevé peut permettre d'estimer la dose de digitaliques absorbée et éventuellement guider la thérapeutique (mise en place d'une sonde endocavitaire). (1, 12, 54).

II - CAS PARTICULIER : LES STIMULATEURS :

Les considérations précédentes reposent sur l'analyse et la comparaison des caractéristiques des patients des groupes A, B et D.

Les patients du groupe C ont été volontairement exclus de cette analyse. Leur caractéristique commune est d'être tous porteurs d'un stimulateur cardiaque sentinelle et de ne présenter aucun des troubles rythmiques considérés comme pouvant traduire une toxicité digitalique. Ces patients ne peuvent cependant être considérés comme témoins puisque la présence du stimulateur masque les troubles de conduction présents comme nous l'avons noté précédemment chez 38 % des intoxiqués et isolés dans 16 % des cas.

Ce groupe est composé de 10 patients (6 hommes et 4 femmes). Deux d'entre eux étaient soumis à un traitement par la Digoxine et 8 à un traitement par l'Acétyl-Digitoxine. Leurs âges s'échelonnent entre 80 et 89 ans, l'âge moyen du groupe ($82,6 \pm 3$) est donc plus élevé que celui des groupes précédemment étudiés. L'étude des caractères cliniques fait ressortir une plus grande fréquence des cardiopathies ischémiques (9/10). Le stade évolutif de cette cardiopathie est considéré 8 fois sur 10 comme appartenant aux classes III et IV de la N.H.H.A.

Les caractères biologiques ne présentent aucune particularité. Par contre, la posologie du traitement digitalique est supérieure à celle observée dans le groupe témoin, particulièrement en ce qui concerne l'Acétyl-Digitoxine. Ce

fait paradoxal si l'on tient compte de l'âge avancé des patients est à rapprocher des résultats des dosages de digitalique.

Les taux sériques mesurés se répartissent dans 3 des 4 zones précédemment définies :

- * un taux se trouve dans la zone toxique;
- * trois se situent dans la zone de chevauchement;
- * six appartiennent à la zone thérapeutique.

Le taux sérique moyen d'Acétyl-Digitoxine se trouve plus élevé que chez les témoins. Il atteint $37,15 \pm 14$ nmol/l.

Quatre des dix patients, méritent discussion. La découverte d'une digitoxinémie élevée supérieure à 38 nmol/l., en l'absence de critère électrocardiographique de toxicité, ne permet pas en raison de la présence du stimulateur de les classer comme sujets particulièrement tolérant à la digitale ou comme intoxication méconnue à taux sérique faible. En pratique, la découverte chez un patient porteur d'un stimulateur, d'un taux sérique élevé, (situé en zone toxique, en zone de chevauchement ou à la limite supérieure de la zone thérapeutique) doit conduire à un renforcement de la surveillance et à la réduction de la posologie du digitalique. Un contrôle secondaire du taux sérique, est souhaitable dans un délai de huit à dix jours, afin de juger de son évolution ascendante, stable ou dégressive. Le décès secondaire de l'un des malades de ce groupe dans un tableau d'intoxication digitalique caractéristique (Obs. 8), ne peut que nous inciter à une prudence accrue.

Ce groupe de malades porteurs d'un stimulateur, représente donc des sujets à haut risque d'intoxication : âge avancé, cardiopathie souvent évoluée, moindre valeur de l'ECG dans le dépistage. Ils devraient donc bénéficier de mesures régulières de taux sérique de digitalique.

III - INDICATION DES DOSAGES :

En l'absence de critères cliniques ou électrocardiographiques fidèles et spécifiques, le diagnostic d'intoxication digitalique demeure pour le praticien difficile mais impératif.

- Le méconnaître et poursuivre la digitalisation, exposent le malade à un risque léthale particulièrement lorsque sont présentes certaines arythmies : tachysystolie auriculaire (96), tachycardie ventriculaire.

- l'affirmer à tort, conduit à l'arrêt intempestif du traitement et à la méconnaissance d'une éventuelle pathologie associée.

Malgré les restrictions liées à l'existence d'un chevauchement important entre les zones toxique et thérapeutique, le dosage de digitaliques, nous paraît être un auxiliaire précieux au diagnostic d'intoxication, particulièrement chez le sujet âgé. Ces indications seront étudiées en fonction des tableaux cliniques, et électrocardiographiques que peut présenter le patient et qui sont rassemblés en trois rubriques.

1°)- L'électrocardiogramme est hautement

évocateur :

Il existe une arythmie très évocatrice (TSA), ou l'association de deux arythmies (hyperexcitabilité ventriculaire + troubles de conduction).

a)- L'arrêt de la médication

tonicardiaque est impératif :

b)- La mesure du taux sérique n'est

cependant pas inutile :

* situé en zone toxique, il permet de confirmer rapidement l'origine digitalique de l'arythmie observée sans attendre l'évolution régressive qui peut être longue (6 à 15 jours selon le digitalique). Il invite ainsi à l'utilisation préventive ou curative de certaines thérapeutiques spécifiques (Diphénylhydantoïne) et au rejet de certains traitements (cardioversion).

* situé en zone thérapeutique ou en zone de chevauchement, il incite à rechercher les interférences médicamenteuses ou la présence d'affections capables de favoriser la survenue de l'arythmie. Après régression de la dysrythmie, il amène en outre à rechercher un facteur de sensibilité particulière aux digitaliques.

* situé en zone infra thérapeutique, il écarte la responsabilité du digitalique, et doit faire rechercher une étiologie autre à la dysrythmie.

* Enfin, en cas de pathologie associée (insuffisance respiratoire aigue) ou de traitement complexe (association d'anti arythmique) il est le seul moyen capable de préciser l'origine digitalique de l'arythmie observée.

2°)- Il existe une arythmie isolée
potentiellement digitalique :

C'est en pratique le cas le plus fréquent et le plus difficile, la nature de l'arythmie n'orientant pas en elle même vers une étiologie toxique.

a)- le taux est en zone toxique ou en zone de chevauchement :

La conduite à tenir est celle définie au paragraphe précédent.

b)- le taux est en zone infra thérapeutique éliminant ainsi la responsabilité du digitalique :

La conduite à tenir est fonction de la nature de l'arythmie: stimulateur, cardioversion, renforcement éventuel de la digitalisation.

c)- le taux est en zone thérapeutique :

Cette possibilité correspond dans notre série, il est vrai limitée, toujours à une arythmie non digitalique. L'arrêt de la thérapeutique n'est donc pas

obligatoire et la décision dépend de la nature de l'arythmie et du contexte clinique.

3°)- Il existe des troubles digestifs intenses sans anomalie rythmique associée :

Il est habituel dans ce cas, de suspecter une origine digitalique sans qu'il soit cependant possible de parler d'intoxication:

a)- Un taux infra clinique permet de disculper les digitaliques et incite à la recherche d'une pathologie autonome.

b)- A l'inverse, la présence d'un taux élevé, évoque une intoxication dont l'élément électrocardiographique n'a pas été decelé. En outre, il permet en cas de pathologie digestive associée, de rattacher au moins partiellement, les symptomes aux tonicardiaques.

Ainsi même s'il ne peut constituer un test absolu d'intoxication, le dosage du taux sérique associé à l'examen clinique et électrocardiographique, facilite un diagnostic précoce et améliore ainsi le traitement et le pronostic.

IV - PREVENTION DE L'INTOXICATION DIGITALIQUE DU SUJET AGE :

La fréquence et la gravité de l'intoxication digitalique, les difficultés de son diagnostic et de son traitement, doivent inciter les thérapeutes à la prudence dans le maniement des tonicardiaques.

La prévention de tels accidents repose avant tout sur le respect d'un certain nombre de règles simples, qu'il ne nous parait cependant pas inutile de rappeler.

1°)- Le choix de l'indication :

a)- Les absences d'indication :

* Symptomes rapportés à tort à une insuffisance cardiaque, et qui découlent en fait du vieillissement normal de l'organisme ou d'une pathologie associée: - cardimégalie isolée;
- oedèmes des membres inférieurs de cause locale;
- dyspnée non cardiaque (bronchopneumopathie, obstacle trachéo bronchique).

Dans une enquête récente réalisée parmi une population de plus de 70 ans, digitalisée en dehors du milieu hospitalier LANDHAL (83) montre que le traitement tonicardiaque de 20 % des malades, n'est pas justifié.

* tachycardies liées à une cause extra cardiaque curable : hypovolémie, anémie, hyperthyroïdie.

b) - Les mauvaises indications :

* coeur pulmonaire chronique;

* cardiopathies comportant un obstacle mécanique (rétrécissement aortique, myocardiopathie obstructive);

* coronaropathie en phase aiguë en dehors des accès de tachyarythmie.

2°) Le choix du médicament :

La Digoxine, d'élimination rénale présente un risque de toxicité plus important chez le sujet âgé et nécessite une surveillance plus contraignante.

L'utilisation préférentielle de l'Acétyl-Digitoxine (21 ; 31 ; 124) n'est souhaitable qu'à la condition d'utiliser des doses faibles.

3°) Le choix de la posologie :

Il doit tenir compte du terrain et de la pharmacologie du digitalique choisi. Il sera adapté :

+ au poids du malade : réduction des doses d'Acétyl-Digitoxine et de Digoxine chez le sujet de moins de 60 Kg (124);

+ à l'état rénal évalué par des examens biochimiques simples et éventuellement à l'état hépatique;

- + à l'existence de traitements ou d'affections associés, susceptibles de modifier la pharmacologie du digitalique;
- + à l'âge du patient : une réduction systématique des doses apparaît le plus souvent indispensable au delà de 65 ans.

4°) La surveillance du traitement :

Effectuée à intervalles réguliers, en fonction de la condition cardio vasculaire du malade, elle doit être clinique, électrocardiographique mais aussi biologique.

La pratique systématique de dosage des digitaliques nous paraît utile dans deux circonstances.

a) + En présence d'une décompensation cardiaque ou d'une arythmie :

- * La découverte d'un taux bas amène à discuter l'adhésion du malade au traitement (77) l'insuffisance de la posologie ou la survenue d'un phénomène nouveau modifiant la pharmacocinétique du digitalique.
- * la découverte d'un taux élevé incite plutôt à la recherche d'un phénomène intercurrent et invite à l'adjonction ou au renforcement de traitements associés (déplétifs , vaso dilatateurs).

b) + A intervalles réguliers en présence d'une condition cardiaque stable :

- * un taux thérapeutique vérifie l'adhésion du malade au traitement et sert de référence pour une surveillance ultérieure.

- * un taux élevé incite à un renforcement de la surveillance;
- * un taux infra thérapeutique amène à remettre en cause l'utilité du traitement digitalique (77, 88). Ce phénomène ne témoigne pas forcément d'une erreur d'indication initiale mais parfois du génie évolutif de la maladie. Il est ainsi classique de voir la fréquence de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire diminuer spontanément avec l'âge, rendant ainsi inutile et même dangereuse la digitalisation.

C'est insister sur l'intérêt d'une réévaluation régulière de l'importance de la nature et de la nécessité de la thérapeutique digitalique.

*

*

*

C O N C L U S I O N S

L'apport de la mesure du taux sérique des digitaliques au diagnostic précoce de l'intoxication secondaire à cette thérapeutique, repose dans ce travail sur sa comparaison aux données cliniques, électrocardiographiques et biologiques effectuées au moment du prélèvement sanguin chez tous les patients de plus de 65 ans, hospitalisés dans le service de Soins Intensifs et d'Urgences Médicales de l'Hôpital Saint Joseph, au cours d'une période de huit mois comprise entre le 1er Mars et le 1er Novembre 1979. Cette étude, de type prospectif, fait état de 130 dosages réalisés chez 100 malades, lors de leur admission dans le service pour 81 d'entre eux, et dans 49 cas au cours de la surveillance systématique du traitement. Cet examen concerne 74 fois la digitoxine et 56 fois la digoxine.

L'étude comparative permet de scinder l'ensemble des observations en deux groupes :

- Le premier groupe réunit 39 patients chez lesquels le diagnostic d'intoxication digitalique est suggéré au moment de leur admission par l'existence de troubles cliniques et/ou d'arythmies que leur nature ou leur association rendent évocatrices.

Dans tous ces cas, le taux sérique de digitalique se révèle supérieur à la valeur considérée comme thérapeutique par le Laboratoire. Il s'agit 22 fois de digitoxine, (les va -

leurs mesurées oscillent entre 38 et 78 nmole/l. pour une valeur moyenne de $58,3 \pm 13,6$ nmole/l.) et 17 fois de digoxine (les valeurs mesurées se situent entre 2,9 et 6,27 avec une moyenne de $4,11 \pm 1,07$ nmole/l.).

L'examen des observations de ce groupe appelle plusieurs remarques :

a)- La fréquence de l'intoxication est loin d'être négligeable. Elle est relevée chez 39 des 84 malades étudiés lors de leur admission, pendant une période de huit mois au cours de laquelle le service a enregistré 955 entrées. Cependant les modalités de recrutement interdisent toute conclusion concernant la fréquence réelle de cet accident chez les patients digitalisés de plus de 65 ans.

b)- Le diagnostic est rarement porté ou évoqué avant l'hospitalisation. Cette éventualité n'est en effet retrouvée que chez 4 de ces 39 patients.

c)- L'utilisation des digitaliques à une posologie habituellement considérée comme normale ne doit en aucun cas permettre d'écarter l'hypothèse d'une intoxication.

d)- Les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés sont :

. le stade avancé de la cardiopathie (74 %) d'entre elles atteignent le stade III ou IV de la N. Y. H. A. lors de la survenue du trouble);

. l'association à un traitement diurétique, présent dans 95 % des observations d'intoxication.

e)- Par contre, aucune anomalie biologique autre que l'élévation du taux sérique du digitalique utilisé ne semble accroître les risques.

- Le deuxième groupe se compose de 67 observations ne comportant aucun critère clinique et/ou électrocardiographique de toxicité. L'étude des taux sériques de digitaliques permet d'isoler deux sous groupes :

- . A : 59 patients pour lesquels les taux s'inscrivent dans la limite des valeurs considérées comme thérapeutiques.
- . B : 8 sujets dont les taux excèdent la valeur normale supérieure admise par le Laboratoire.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer la présence de ce sous groupe B :

- Résistance accrue aux digitaliques liée à la nature de la cardiopathie ou à des désordres hydro-électrolytiques associés;
- existence d'arythmie intermittente, non enregistrée par l'électrocardiogramme standard;
- état de pré intoxication, au stade infra clinique et à traduction électrocardiographique nulle ou intermittente. (3 des patients de ce sous groupe ont développé secondairement une intoxication digitalique caractéristique);
- erreurs méthodologiques dans le dosage.

En pratique :

- En cas d'intoxication évidente, une telle mesure permet :

+ de confirmer rapidement le diagnostic sans attendre que la régression des troubles après interruption du traitement en affirme le caractère iatrogène;

+ d'éviter un relâchement prématuré de la surveillance compte tenu du caractère intermittent possible des arythmies observées;

+ d'instituer éventuellement certaines thérapeutiques spécifiques, curatives ou préventives.

- Devant un trouble digestif ou une arythmie apparemment isolé, la découverte d'un taux sérique élevé doit faire suspecter la responsabilité au moins partielle du tonicardiaque dans la genèse des symptômes. Elle incite à rechercher d'autres critères d'intoxication par la mise en oeuvre de techniques électrocardiographiques plus complexes (monitoring continu ou Holter).

- Enfin, chez les patients ne présentant aucun signe de toxicité, la mesure systématique du taux sérique n'est pas sans intérêt:

+ inclus dans les valeurs thérapeutiques, il indique un traitement correct et invite en cas de décompensation de la cardiopathie, à renforcer les thérapeutiques associées plutôt que la posologie du digitalique;

CONCLUSIONS

+ anormalement bas, il peut traduire une insuffisance de la posologie ou une mauvaise adhésion du malade à son traitement. Il doit également amener dans certains cas à remettre en cause le bien fondé du traitement toni cardiaque;

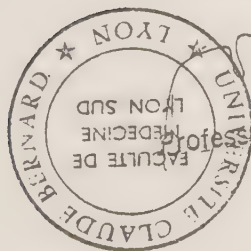
+ anormalement élevé, il incite à une surveillance renforcée.

Pour toutes ces raisons la mesure systématique des taux sériques de digitaliques apparaît, d'ailleurs chez les patients de plus de 65 ans, un auxiliaire précieux pour dépister une éventuelle intoxication et en surveiller l'évolution et pour contrôler l'efficacité d'un traitement digitalique au long cours.

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

J. P. DELAYE

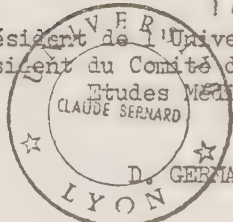
Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon Sud



Professeur J. NORMAND

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 12 FEV. 1980

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BALIGADOO S., LARUELLE P., CHICHE P.

Intoxication digitalique massive volontaire ou accidentelle. Calcul de la dose ingérée à partir de la concentration plasmatique.

Coeur Méd. Int. - 1976, 15, 265 - 272.

- 2 - BARR I., SMITH T.W., KLEIN M. D. , HAGEMEIJER F., LOW B.

Correlation of the electrophysiological action of digoxin with serum digoxine concentration.

J. Pharmacol. Exp. Therap. - 1972, 180, 710.

- 3 - BAYLIS E. M., HALL M. S., LEWIS G., MARKS V.

Effects of renal function on plasma digoxin levels in elderly patients in domiciliary practice.

Br. Med. J. - 1972, 1, 338.

- 4 - BEERMANN B., HELLSTROM K., ROSEN A.

Fate of orally administered 3 H - digitoxin in man with special reference to the absorption.

Circulation - 1971, 43, 852.

- 5 - BELLER G. A., SMITH T.W.

Toxic effects of ouabain during normoxia and hypoxia in intact conscious dogs.

Circulation - 1972, 46 Suppl. II, 129.

- 6 - BELLER G. A., SMITH T. W., ABELMANN W. H., HABERE,
HOOD W. B.
Digitalis intoxication, a prospective clinical study
with serum level correlations.
New Eng. J. Med. - 1971, 284, 989.
- 7 - BELLER G. A., GIAMBER S. T., MAHAR J. T., SMITH S. W.
Effects of chronic hypoxia on ouabain induced arrhythmias.
Amer. J. Cardiol. - 1973, 31, 120.
- 8 - BELLER G. A. HOOD W. B., SMITH T. W., ABELMANN W. H.,
WACKER WEC.
Correlation of serum magnesium levels and cardiac
digitalis intoxication.
Amer. J. Cardiol. - 1974, 33, 225 - 229.
- 9 - BENTLEY J. D., BURNETT G. H., CONKLIN R. L., WASSERGURGER
R. H.
Clinical application of serum digoxin levels. A simplified
plasma determination.
Circulation - 1970, 41, 67.
- 10 - BERKMAN M., CHICHE P.
Le dosage et le métabolisme des glycosides cardiotoniques
leurs applications cliniques.
Coeur Med. Int. - 1972, 11, 935.

11 - BERKMAN H.

Utilisation clinique des glycosides cardiotoniques.

In Pharmacologie clinique des troubles du rythme et
de la contraction.

1 Vol. SANDOZ - ED. PARIS 1972.

12 - BISMUTH, MOTTE G., FREJAVILLE J. P., CONSO F.

L'hyperkaliémie dans l'intoxication digitalique massive.

Valeur pronostique et implication thérapeutique.

Arch. Mal. Coeur - 1973, 66, 1537.

13 - BLANC E.

Tolérance médicamenteuse au cours de l'insuffisance rénale.

Revue Prat. - 1975, 25, 4717 - 4723.

14 - BLISS H. A., FISHMANN W. E., SMITH P. M.

Effects of alterations of blood pH on digitalis toxicity.

J. Lab. Clin. Med. - 1963, 62, 53.

15 - BLOCH R., STEIMER C., SPACH M. O., SCHWARTZ J.

La biodisponibilité de la digitaline.

Coeur et Méd. Int. - 1978, 18, 403 - 409.

16 - BOUCHON J. P., BONS C., BONS J., BERTHAUX, VIGNALOU

Les accidents médicamenteux chez les personnes âgées.

Ann. Méd. Int. - Août Septembre 1976, 127, N° 8 - 9, 681-687.

17 - BOUCHON

La prescription médicamenteuse aux personnes âgées.

Revue Prat. - 1979, 29, XIX, N° 1, 69 - 77.

- 18 - BROOKER G., JELIFFE R. W.

Serum cardiac glycoside assay based upon displacement
of ³H ouabain from Na K A.T.P.ase.

Circulation - 1972, 45, 20.

- 19 - BROWN D. D., JUHL R. P.

Decreased bioavailability of digoxin due to anti acid
and kaolin pectine.

New Engl. J. of Med. - 1976, 295, 1034.

- 20 - BUTLER Jr. V. P.

Dosage de la digitaline dans le sang.

Acq. Nouv. Path. Card. Vasc. - 1972, 14, 631.

- 21 - CARLIER J.

Pharmacocinétique et métabolisme des digitaliques.

Annales Cardio Angiol. - 1977, Vol. 26, 509 - 523.

- 22 - CARRUTHERS S. G., KELLY J. G., MAC DEVITT D. G.

Plasma digoxin concentrations in patients on admission
to hospital.

British Heart J. - 1974, 36, 707 - 712.

- 23 - CASTAIGNE A., VERNAUT P.

Traitements prolongés par les digitaliques : indications,
techniques, surveillance.

Revue Prat. - 1976, 26, 3433 - 3447.

- 24 - CHABRILLAT Y., BALANSART P., BOUTEAU J. M., KIEGEL P.,
GERARD R.

Taux sériques des digitaliques : Intérêt pratique.

MARSEILLE Médical - 1979, 180, 27 - 33.

- 25 - CHAUVIN M., BISMUTH C., MOTTE G.

Intoxication digitalique aigue.

Coeur et Méd. Int. - 1977, 4, 565 - 576.

- 26 - CHICHE P., BALIGADOO S., LARUELLE P.

Intoxication digitalique et déviations de l'activité
thérapeutique de la digitaline. Corrélations aux
concentrations plasmatiques.

Coeur et Méd. Int. - 1976, 2, 249 - 264.

- 27 - CHICHE P., TABET J., PERNOT J. M.

Troubles du rythme par déviation de l'activité thérapeuti-
que des glycosides cardiotoniques.

In Pharmacologie clinique des troubles du rythme et de
la contraction cardiaque.

1 Vol. SANDOZ - Ed. PARIS 1972.

- 28 - CHUNG E. K.

Intoxication digitalique.

Revue Médecine - 1974, 15, 737 - 751.

- 29 - CRITERIA COMMITTEE of the NEW YORK HEART ASSOCIATION.

Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature
and criteria for diagnosis.

Six th. Ed. BOSTON, Little, BROW and Company 1964, 114.

30 - DALL J. L. C.

Digitalis intoxication in elderly patient.

LANCET 1 - 1975, 194 - 195.

31 - DELAHAYE J. P., FERRY S.

Comment choisir un digitalique.

LYON Médical - 1979 , 241, 431 - 435.

32 - DENTAN M., TOUANOT P., FOURNIER E.

Intoxication digitalique aigue.

Cahiers de Médecine - 1970, 11, 95 - 110.

33 - DESSAINT J. P.

Dosage radio immunologique des digitaliques (Digitoxine et Digoxine) dans le sang.

LILLE Médical - 1974, 19, 156 - 165.

34 - DEYRIEUX F., BLUM J.

Traitement de l'insuffisance cardiaque.

Revue Sc. Médicales - 1977, 227, 95 - 117.

35 - DIETRICH J., DIACONO J.

Effets électrophysiologiques des digitaliques sur l'activité électrique du myocarde.

Revue Médecine. - 1974, 15, 8, 397 - 406.

36 - DOHERTY J. E.

Digitalis serum levels clinical use.

Ann. Méd. Int. - 1971, 74, 787 - 789

- 37 - DOHERTY J. E., PERKINS W. H., FLANIGAN W. J.

The distribution and concentration of treated digoxin
in human tissues.

Ann. Intern. Méd. - 1967, 66, 116 - 124.

- 38 - DOHERTY J. E., KANE J. J.

Clinical pharmacology and therapeutique use of digitalis
glycosides.

DRUGS - 1973, 6, 182.

- 39 - DOHERTY J. E., DESOYZA N., KANE J. J., BISSET J. K.,
MURPHY M. L.

Pharmacocinétique clinique des glycosides cardiotoniques.

Acq. Nouv. Path. Cardio-Vas. - 1979, Vol. XXI, 257 - 286.

- 40 - DOHERTY J. E., PERKINS W. H., MITCHELL G. K.

Treated digoxin studies in human subjects.

Arch. Intern. Méd. - 1961, 108, 531.

- 41 - DOHERTY J. E.

Digitalis glycosides pharmacocinétiques and their clinical
applications.

Ann. Int. Méd. - 1973, 79, 229 - 238.

- 42 - DOHERTY J. E.

How and when to use the digitalis serum levels.

JAMA - 1978, 239, 2594 - 2596.

- 43 - DUBNOW M. H., BURCHELL H. B.

A comparison of digitalis intoxication in two separate periods.

Ann. Inter. Med. - 1965, 62, 956 - 965.

- 44 - DUCLOUX G., DESSAINT J. P., WARENBURG H.

Apport des dosages sériques de la Digitoxine et de la Digoxine par méthode radio immunologique au cours d'intoxication digitalique massive.

LILLE Médical - 1977, 22, 1, 56 - 59.

- 45 - DUCLOUX G.

Intoxication digitalique massive ou importante ou supposée telle : Apport des dosages sanguins.

Coeur et Méd. Int. - 1976, 2, 237 - 248.

- 46 - DUCLOUX G., WAREMBOURG H., DESSAINT J. P.

Les dosages de la digitaline. Intérêt en pratique courante.

Nouv. Presse Médicale. - 1975, 4, 6, 428.

- 47 - DUHME D. W., GREENBLATT D. J., KOCH - WESER.

Reduction of digoxin toxicity associated with measurment of serum levels.

Annals of Int. Med. - 1974, 80, 516 - 519.

- 48 - EVERED D. C., CHAPMAN C.

Plasma digoxin concentration and digoxin toxicity in hospital patients.

British Heart J. - 1971, 33, 540.

- 49 - EWY G. A., KAPADIA G. G., YAOL, LULLIN , MARCUS F
Digoxin metabolism in the elderly.
Circulation - 1969, 39, 449 - 458.
- 50 - FISH C., KNOEBEL S. B.
Diagnostic et traitement de l'intoxication digitalique.
Acq. Nouv. Path. Cardio. - 1970, 12, 425 - 446.
- 51 - FOGELMAN A. M., LAMONT J. J., FINKE STEIN S., RADO
Fiability of plasma digoxin in differenciating toxic
from non toxic patient.
LANCET - 1971, 2, 727 - 728.
- 52 - FORETTE F.
La fonction rénale du vieillard.
Revue Prat. - 1972, XXII, 2, 167 - 175.
- 53 - GAULTIER M., WELTI J. J., BISMUTH C., MOTTE G., CONSO F.,
CHAUVIN M.
Intoxications digitaliques graves. Facteurs pronostiques,
intérêt et limites de l'entraînement électrosystolique.
Ann. Méd. Int. - 1976, 127, 761 - 766.
- 54 - GAULTIER, BISMUTH.
Intoxication digitalique aigue.
Revue Prat. - 1978, 28, 4483 - 4616.
- 55 - GAY J.
Les digitaliques dans l'insuffisance cardiaque.
Revue Prat. - 1970, 20, N° 34, 5618 - 5628.

56 - GILGENKRANTZ J. M.

Intoxications digitaliques.

Ann. Cardio Angiol. - 1972, 21, 469 - 476.

57 - GOLD H., CATELL M., GREINER T., HANLON C. W., KWITT N. T.,
MODELL W., COTLOVE E., BENTON J., DIJO H. L.

Clinical Pharmacology of digoxin.

J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1953, 109, 45.

58 - GOLDMANN R. H.

The use of serum digoxin levels in clinical practice.

JAMA - Juillet 1974, Vol. 3, 229.

59 - GRAHAME - SMITH D. G., EVEREST M. S.

Measurement of digoxin in plasma and its use in diagnosis
of digoxin intoxication.

British Med. J. - 1969, 1, 286.

60 - GROSGOGEAT Y.

Activité inotrope des digitaliques.

In Pharmacologie clinique des troubles du rythme et de
la contraction - SANDOZ Ed. PARIS 1972.

61 - GUIDICELU J. F., TILLEMENT J. P.

Pharmacologie et métabolisme des glycosides cardiotoniques.

Revue Prat. - 1976, 26, 49, 3413 - 3419.

- 62 - GULLNER H. G., STINSON E. B., HARRISSON D. C.
Correlation of serum concentration with heart concentration
of digoxin in human subjects.
Circulation - 1976, 50, 653 - 655.
- 63 - HAIAT R.
L'action anti arythmique de la digitaline.
Symposium pharmacologie clinique des troubles du rythme
et de la conduction - SANDOZ Ed. PARIS 1972.
- 64 - HAIAT P. Y., BALLGADOO S., DENIZEAU J. P.
Les tonicardiaques.
Encycl. Méd. Chir. - Coeur et Vaisseaux - 1978, 4,
11900 A 10.
- 65 - HAIAT P. Y., TARRADE P., CHICHE P.
Conduite pratique d'un traitement par les glycosides.
digitaliques.
Cahiers de Médecine - 1973, 14, 793.
- 66 - HATT P. Y.
Les digitaliques, historique et généralités.
Revue Prat. - 1976, 49, 3409 - 3411.
- 67 - HALL W. H., SHAPPEL J. D., DOHERTY J. F.
Effects of cholestyramine on digoxin excretion on man.
Amer. J. Cardiol. - 1977, 39, 213.
- 68 - HARRISSON D. C., ROBINSON M. D., KLEIGER R. E.
Rôle of hypoxemia in digitalis toxicity.
Amer. J. Med. Sci. - 1968, 256 - 352.

69 - HERMANN G. R.

Digitoxicity in the aged recognition frequency

Geriatrics - 1966, 21, 109 - 122.

70 - HORTEL G., KYLLONEN K. , MERIKALLIO E.

Human serum and myocardium digoxin.

Clin. Pharmacol. Ther. - 1976, 19, 153 - 157.

71 - HOWARD D., SMITH C. I., STEWART G., VADAS M., TILLER D. J.,
HENSLEY W. J., RICHARDS J. G.

A prospective survey of the incidence of cardiac intoxication with digitalis in patients being admitted to hospital and correlation with serum digoxin levels.

N. Z. Med. J. - 1973, 3, 279.

72 - HURWITZ N., WADEO L.

Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs.

British Med. J. - 1969, 1, 531.

73 - INGELFINGER J. A., GOLDMANN P.

The serum digoxin concentration doses it diagnose digitalis toxicity.

New England J. Med. - 1976, 294, 867 - 870.

74 - JAUBERT F., FICHET D., ROSEN

Intoxication digitalique.

Méd. Int. PARIS - 1972, 7, 251 - 259.

75 - JELIFFE R. W., BROOKER G.

A nomogramm for digoxin therapy.

Amer. J. Med. - 1974, 57, 63.

76 - JOHNSTON G. D., KELLY J. G., MAC DEWITT D. G.

Do patients take digoxin.

British Heart Journal - 1978, 40, 1, 1 - 7.

77 - JOHNSTON G. D., MAC DEWITT D. G.

Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus
rythm.

LANCET 1979, I, 567 - 570.

78 - JORGENSEN A. W., SORENSEN O. H.

Digitalis intoxication.

Act. Med. Scand. - 1970, 188, 179 - 185.

79 - JOUANNOT P., LAVABRE J., THOMAS M., HATT P. Y.

Digoxinémie et traitement de l'insuffisance cardiaque
du sujet âgé.

Arch. Mal. Coeur - 1976, 10, 1013 - 1021.

80 - JOUANNOT P., VANDEWALLE A., HATT P. Y.

Intérêt de la détermination du magnésium dans l'intoxication
digitalique thérapeutique.

Nouv. Presse Méd. - 1975 , 4, 31, 2270.

81 - KIM Y., NOBLE R. J., ZIPES D. P.

Dissociation of the inotropic effect of digitalis from its effect on atrio-ventricular conduction.

Amer. J. Cardiol. - 1975, 36, 459.

82 - KOCH - WESER J., DUHME D. W., GREENBLATT D. J.

Influence of serum digoxin measurment on frequency of digitotoxicity.

Clinic. Pharmacol. Therap. - 1976, 216 (Pat. 2) 284.

83 - LANDAHL S., LINDBLAD B., ROUPE S. et Coll.

Digitalis therapy in a 70 years old population.

Acta Med. Scand. - 1977, 202, 437 - 443.

84 - LARCAN A., LAMBERT H.

Intoxication digitalique en particulier dans l'insuffisance cardiaque.

Revue Sc. Méd. - 1977, 221, 76 - 86.

85 - LAURENT M.

Abus et erreurs thérapeutiques chez les personnes âgées.

Revue Médecine - 1977, 18, N° 39, 2001 - 2004.

86 - LEVY A.

L'avènement thérapeutique de l'irremplaçable feuille de digitale pourpre.

Coeur et Méd. Int. - 1978, XVII, 1, 133 - 137.

- 87 - LINDENBAUM J., MELLOW M. H., BLACKSTONE M. O.
Variation in Biologic availability of digoxin from
four preparations.
New England J. Med. - 1971, 285, 1344.
- 88 - LIVERPOOL THERAPEUTIC GROUP
Use of digitalis in general practice.
British Med. J. - 1978, II, 673 - 675.
- 89 - LUKAS D. S., PETERSON R. E.
Double isotope dilution derivate assay of digitoxin
plasma urine and stool of patients maintained on the
drug.
J. Clin. Invest. - 1966, 45, 782.
- 90 - MAC DONALD HOLL S., MAC KINTOSH A.
Discontinuation of maintenance digoxin therapy in general
practice.
LANCET 1977, II, 1054 - 1055.
- 91 - MALLION J. M., BESSARD G., DENIS B., YACOU B., FAURE J.,
MARKA.
Revue générale des aspects pharmacologiques cliniques et
thérapeutiques de l'intoxication digitalique aigue.
LYON Méditerranée Médical 1973, 9, 1.
- 92 - MASON D. T., ZELIS R., LEE G., HOGHES J. L., SPANN J. F.,
AMSTERDAM.
Current concept and treatment of digitalis toxicity.
Amer. J. of Cardiology. - 1971, 27, 546 - 559.

93 - MASON D. T., SPANN J. F., ZEUS R.

New developpments in the understanding of the actions
of the digitalis glycosides.

Prog. Cardio Vasc. Dis. - 1969, 11, 443.

94 - MASON D. T.

Les digitaliques dans l'insuffisance cardiaque globale.

Revue Médecine - 1974, 15, 407 - 422.

95 - MASON D. T., DE MARIA A. N., AMSTERDAM

ZEUS R., MASSON R. A.

Digitalis toxicity.

DRUGS - 1973, 5, 303 - 308.

96 - MEDVEDOWSKY J. L., TOUBOUL P., WAYNBERGER M., NICOLAI P.,

AMICHOT J. L.

Tachycardies atriales.

Act. Cardio Vasc. - MASSON Ed. PARIS 1972, III, 139.

97 - MDE G. K., FARAH A. E.

Digitalis and allied glycosides.

In Goodman and Gilmann. The parmacological basis of
therapeutic.

MAC MILLAN 2 Ed. 1975.

98 - MOTTE G.

Arythmies ventriculaires digitaliques. A propos des
post potentiels tardifs.

Arch. Mal. Coeur - 1979, 72, 3, 311.

99 - MOTTE G., MERILLON J. P., VAYSSE J., GOURGON R.

Utilisation des digitaliques en urgence cardiologique.

Revue Prat. - 1976, 26, 3423 - 3431.

100 - MOTTE G., VOGEL M.

Le traitement des troubles du rythme par intoxication digitalique.

Revue Méd. - 1974, 15, 711- 720.

101 - OLLAGNIER J.

Digitaliques et conduction cardiaque.

Coeur et Méd. Int. - 1978, 4, 537 - 539.

102 - PETERS V.

Pharmakokinetics of digitoxin in chronic renal failure.

Deutsh Med. WOCHENSCH - 1977, 102.

103 - PUECH P.

Coeur et intoxication digitalique.

Arch. Mal. Coeur. - 1978, 4, 462 - 470.

104 - PUECH P., GROLLEAU R., DUFOIX R.

Les troubles du rythme cardiaque chez le vieillard.

Ann. Cardiol. Angéiol. - PARIS 1970, 19, 251.

105 - REDFORD

Plasma digoxin concentration. Its relation to digoxin dosage and clinical use in patients with atrial fibrillation.

Britisch Heart Journal, 1972, 34, 383.

- 106 - ROSEN M. R., HOFFMAN B. F.

Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias IV.
Cardiac anti arrhythmias and toxic effects of digitalis.
Amer. Heart J. - 1975, 89, 391 - 399.

- 107 - RULLIERE R., VIAL F., CHASTRE J., SCHMITT H.

L'intoxication digitalique et le risque des traitements
associés.
Revue Prat. - 1976, 49, 3451 - 3462.

- 108 - SCHAPPEL G. J., MAC GRATH P. B., EDWARDS K. D. G., HAWKINS
M. R., MITCHELL A. J.

Therapeutic serum digoxin concentration, relation to age,
weight, sex and creatinine level.
AUST. NZJ Med. - 1973, 3, 606 - 613.

- 109 - SCHNEIDER J., RUIZTORRES A.

The importance of body weight in treatment with digoxin
and digoxin derivatives.
Deutsch. Med. Wochenschr. - 1977, 102, 116.

- 110 - SCHRODER G., ABRAHAMSSON L., WASSEN A., MALMCRONA P.,
BERGQUIST N.

Plasma concentration of digoxin in out - patient.
ACTA Med. Scand. - 1973, 193, 215 - 217.

- 111 - SEBBAN C., WOLMARK Y., BERTHAUX P.

Etude chez le vieillard de l'action des glucosides toni-
cardiaques sur quelques paramètres hémodynamiques.
Coeur et Méd. Int. - 1977, 4, 545 - 549.

112 - SELLER R. H.

The role of magnesium in digitalis toxicity.

Amer. Heart Journal. - 1971, 82, 511.

113 - SHAPIRO S., SLONE D., LEWIS G. P., JICK H.

The epidemiology of digoxin.

J. Chron. Dis. - 1969, 22, 361.

114 - SINGH R. B., DUBE G. B., DUBE K. P., KATIYAR B. C.

Cardiac manifestations of digoxin intoxication (clinical correlations with serum levels).

ACTA Cardiol. - 1975, 30, 85 - 89.

115 - SISKI, FICHETE

Utilisation rationnelle des digitaliques.

Coeur et Méd. Int. - 1975, 14, 137 - 138.

116 - SMITH

The clinical use of serum cardiac glycoside concentration measurement.

Amer. Heart J. - 1971, 82, 833.

117 - SMITH T. W.

Radio immuno assay for serum digitoxin concentration :
Methodology and clinical experience.

J. Pharm. Exp Therap. - 1970, 175, 352.

118 - SMITH T. W.

Radio immuno assay for serum digitoxin concentration :
Methodology and clinical experience.

J. Pharm. Exp. Therap. - 1970, 175 , 352.

119 - SMITH T. W.

Measurement of serum digitalis glycoside clinical implication.

Circulation - 1971, 43, 179.

120 - SMITH T. W., BUTLER, HABER C.

Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentration par radio immuno assay.

New England Journal of Medecine. - 1969, 281, 22, 1212 - 1216.

121 - SMITH T. W., WILLERSON J.

Suicidal and accidental digoxin ingestion; report of five cases with serum digoxin level correlations.

Circulation - 1971, 44, 29.

122 - SOLOMON H. M., ABRAAMS W. P.

Interaction between digotoxin and other drugs in man.

Amer. Heart J. - 1972, 83, 277.

123 - SPECHTER M. J., SCHNEIZER E., FOLDMAN R. H.

Studies on magnesium's mechanism of action in digitalis induced arhythmias.

Circulation - 1975, 52, 1001.

- 124 - STORSTEIN O., HANSTEEN V., HATLE L., HILLESTAD J.,
STORSTEIN L.
Studies on digitalis XIII. A prospective study of
649 patients on maintenance treatment with digitoxine.
Amer. Heart J. - 1977, 93, 434.
- 125 - STORSTEIN O., RASMUSSEN K.
Digitalis and atrial tachycardia with block.
British Heart J. - 1974, 36, 171.
- 126 - TADEI A., GESLIN P., VICTOR J., JALLET P., GALLAND F.,
GALLOIS Y.
Intérêt clinique du dosage sanguin de la Digoxine.
Ann. Cardiol. Angéiol. - 1976, 25, 13 - 22.
- 127 - TECKENBERG P., GOLTART J., BOLEN J., GOLOMAN R.
Age related changes in sensibility to digoxin.
Amer. J. Cardiol. - 1974, 33, 172.
- 128 - THERY U.
Intoxication digitalique.
LILLE Médical - 1973, 18, 1247 - 1249.
- 129 - TILLEMENT J. P., ALBENGRES E.
Approche pharmacologique de l'utilisation rationnelle
des hétérosides cardiotoniques.
Coeur et Méd. Int. - 1977, 2, 239 - 248.

130 - TILLEMENT J. P., SINGLAS E.

Métabolisme et pharmacocinétique des hétérosides cardio-
toniques chez l'homme.

Revue Méd. - 1974, 12, 753 - 773.

131 - VALERE P. E., GUEROT, LANCELIN - TRICOT.

Troubles du rythme par surcharge digitalique.

Ann. Méd. Int. - 1972, 123, 200 - 211.

132 - VICHEY J.

Plasma digoxin concentration in patients at hospital
admission.

Deutsch. Med. Wochensch. - 1977, 102, 1056.

133 - VIGNALOU J., BECK H.

Etat actuel et perspectives de la gériatrie en France.

Revue Prat. 1972, 22, 137 - 148.

134 - WARENBOURG H., DUCLOUX G., DESSAINT J. P., DESRUELLE J.

Les dosages de la digitaline, leur intérêt en pratique
cardiologique courante.

LILLE Médical -1975, 20, 9.

135 - WEINTRAUB M.

Interpretation of serum digoxin concentration.

Clinic. Pharmacokinetics - 1977, 2, 205.

- 136 - WEISSLER A. M., LEWIS R. P., LEIGHTON R. F. and all.
Comparatives responses to the digitalis glycosides in man.
Clinical Pharmacology of Digitalis - 1972, FORT LAUDERDALE,
FLORIDA - THOMAS 260 - 280.
- 137 - WEISSLER A. M., SNYDER J. R., SCHOENDFELD C. D., and all.
Assay of digitalis glycosides in man.
Amer. J. Cardiol. - 1965, 17, 768 - 780.
- 138 - WITCHITZ S., LHOSTE F., GUIDICELLI S. J.
Intérêt et limites des dosages de digitaliques.
Arch. Mal. Coeur - 1979, 172, N° 7, 781 - 785.
- 139 - WHITING B., WANDLESS I., SUMMER D. J., GOLDBERG A.
Computer assisted review of digoxin therapy in the elderly.
Britisch Heart J. - 1978, 40, N° 1, 8 - 13.

*

*

*

Les références bibliographiques concernant les auteurs mention-
nés dans l'introduction sont regroupées dans :

DUJARDIN - BEAUMETZ

Clinique thérapeutique 5ème édition - DOIN Ed. PARIS 1888,

35 - 58.

TABLE DES MATIERES

=====

	Pages
- INTRODUCTION	1
- BASES PHARMACOLOGIQUES	7
I - Structure chimique	7
II - Pharmacocinétique	8
III - Propriétés pharmacologiques	13
IV - Facteurs influençant la pharmacocinétique	18
- DOSAGES DE DIGITALIQUES	24
- PROTOCOLE D'ETUDE	30
- ABREVIATIONS	36
- RESULTATS	37
- COMMENTAIRES	69
I - Caractéristiques de l'intoxication	70
A)- Facteurs étiologiques	70
1° Fréquence	70
2° Sexe et âge	73
3° Nature et stade de la cardiopathie	74
4° Traitement digitalique	77
5° Traitements associés	83

B)- Signes digestifs	86
C)- Signes ECG	90
D)- Motifs d'admission	95
E)- Evolution	97
F)- Caractéristiques biochimiques	99
G)- Taux sériques	104
II - Cas particuliers : Les stimulateurs	113
III - Indications des dosages	115
IV - Prévention de l'intoxication	119
- CONCLUSION	123
- BIBLIOGRAPHIE	128
- TABLE DES MATIERES	150

*

